

**CORRELACIÓN ENTRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LOS
AISLAMIENTOS DE *Candida spp.* Y EL CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL EJE CAFETERO EN UN
PERÍODO DE 78 MESES**

Autor: HAROLD TAHIR ARBOLEDA SÁNCHEZ, M.D.
Residente de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Pereira, Risaralda
Abril de 2019

**CORRELACIÓN ENTRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LOS
AISLAMIENTOS DE *Candida spp.* Y EL CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL EJE CAFETERO EN UN
PERÍODO DE 78 MESES**

ii

Trabajo de grado para optar por el título de
Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Directores de tesis

Dra. Karen Melissa Ordóñez Díaz

Médica Internista, Infectóloga, Docente de Infectología de la Especialización en
Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira

Dr. Germán Alberto Moreno Gómez

Médico Magíster en Epidemiología Clínica, PhD en Salud Pública
Docente Universidad Tecnológica de Pereira

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira, Risaralda

Abril de 2019

NOTA DE ACEPTACIÓNiv

FIRMA DEL DIRECTOR

FIRMA DEL JURADO

FIRMA DEL JURADO

Dedicatoria

v

Al Creador del universo y de todo cuanto hay por su bondad,
a mi esposa por su paciencia y amor incondicional,
a mi familia por ser una fuente de motivación.

Agradecimientos

vi

A la Dra. Karen Ordoñez por su guía en la ideación y ejecución de este proyecto.

Al Dr. Germán Moreno por su asesoría y apoyo desde su vasta experiencia en el campo de la epidemiología.

A la Dra. Carmen Elisa Llano por su ayuda para el acceso a la información del laboratorio de microbiología.

A los docentes y al director de la Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo de la Universidad Tecnológica de Pereira por su invaluable aporte en mi proceso de formación.

Al Hospital Universitario San Jorge y los profesionales que allí se desempeñan por permitirme desarrollar este trabajo.

A mi sobrino, Camilo Andrés, por su ayuda en la revisión y edición del documento.

Introducción: *Candida spp.* como género, es el principal agente etiológico de infecciones fúngicas en el ambiente hospitalario con una incidencia de candidiasis invasiva en aumento, en la que están cobrando relevancia otras especies diferentes a *C. albicans*. Además, se ha duplicado el consumo de antifúngicos y hay una proporción decreciente de especies susceptibles a azoles. También, la exposición a uno u otro antifúngico no solo influye en el perfil de resistencia sino también en la distribución de las especies de *Candida* aisladas. Este trabajo pretende determinar la correlación entre la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* y el consumo de antifúngicos en el Hospital Universitario San Jorge en un período 78 meses.

Metodología: Estudio observacional descriptivo de corte transversal. La población y unidad de análisis fueron los aislamientos de *Candida spp.* de la institución desde el 01 de enero de 2012 hasta el 30 de junio de 2018. La información se tomó del software WHONET 5.6 del laboratorio de microbiología y de la oficina de estadística de la institución. Se realizó un análisis descriptivo de la epidemiología de *Candida spp.*, del consumo de antifúngicos y se utilizó la prueba de Spearman para determinar la correlación objetivo.

Resultados: Se encontraron 811 aislamientos de 15 especies de los cuales las más frecuentes fueron *C. albicans* y *C. parapsilosis* en el sistema genitourinario y sangre respectivamente. El consumo de antifúngicos fue menor a 1DDD/100camas-día en los servicios estudiados. No se encontró correlación entre el consumo y los aislamientos de especies no *C. albicans*.

Conclusiones: Este trabajo dejó en evidencia que la epidemiología local respecto a *Candida spp.* es diferente a la reportada nacional e internacionalmente. Además, apoya la relevancia clínica creciente de las especies no *albicans*, la pertinencia de usar equinocandinas como primera opción en candidemias y sienta una base sólida para la continuidad de la vigilancia y control en la prescripción de antifúngicos. También permite plantear que las especies diferentes a *C. albicans* pueden incrementarse aún en presencia de bajo consumo de antifúngicos sugiriendo la posibilidad de contribución de otros factores.

Palabras clave: *Candida*, candidemia, antifúngicos, fluconazol, equinocandinas.

Background: In recent years, a shift towards non albicans *Candida* infections has been described. An increase in the prescription of antifungals has been attributed as the cause of this change, but this issue has not been evaluated in Colombia.

Methodology: The distribution of *Candida spp.* over a 11-year period 2007-2018 and the susceptibility of antifungal drugs were extracted of the software WHONET 5.6. Antifungal drug consumption was measured as the number of defined daily doses (DDD)/100 patient days over a 6-year period 2012-2018. Spearman's coefficient was performed to find a correlation between antifungal consumption and distribution of *Candida* species. Isolates of pediatric services were excluded.

Results: A total of 811 non-duplicate isolates of *Candida spp.* were included. An increase in the frequency of isolates was observed in the period 2013-2016. The highest number of isolates were collected from the intensive care unit (ICU) (35.6%) followed of medical ward (22%). Non albicans *Candida* predominated (58%) in the period evaluated. The shift towards non albicans *Candida* was presented in 2015. A non-homologous distribution of albicans Vs. non-albicans was noted between ICU and medical-surgery ward ($p=0.026$). 152 (18.7%) isolates were recovered from blood. *C. parapsilosis* was the most commonly species identified in the blood cultures of ICU in contrast to *C. albicans* in general ward. Intravenous fluconazole was the main antifungal prescribed in ICU (mean 0.094 DDD/100 PD). Oral fluconazole was the principal antifungal prescribed in medical-surgery ward (mean 0.021 DDD/100 PD) and oncology unit (mean 0.429DDD/100 PD). None of the correlations between antifungal consumption and recovery of non albicans species reached a statistical significance.

Conclusion: The distribution of *Candida spp.* in our hospital is different respect to the data presented in national and international surveillance studies. Local microbiological data are essential to design a successful antifungal stewardship program. Echinocandins should be the first choice in patients with high risk of candidemia. The shift towards non albicans *Candida* is possible even in the presence of a low consumption of antifungals. This finding suggests the possibility of other contributing factors such as cross transmission and microbiome alteration.

Key words: candida, candidemia, antifungal agents, fluconazole, echinocandins.

Tabla de Contenidos

Introducción	1
Planteamiento del Problema	3
Marco Teórico.....	6
Objetivos	9
Objetivo General	9
Objetivos Específicos.....	9
Justificación	10
Metodología	14
Diseño	14
Población y muestra.....	14
Unidad de análisis	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	15
Variables	15
Recolección de información	15
Procesamiento de los datos	17
Plan de análisis.....	17
Aspectos Bioéticos.....	20
Garantía de confidencialidad	21
Aspectos Medioambientales	22
Resultados	23
Ecología Fúngica	23
Descripción General.....	23
Frecuencia y distribución por especie de los aislamientos de acuerdo al año, sitio de muestra y servicio	26
Candidemias.....	34
Sensibilidad a los antifúngicos.....	35
Aislamientos en UCI.....	36
Candidemia en UCI versus Hospitalización	38
Consumo de antifúngicos.....	43
Correlación entre consumo de antifúngicos y aislamientos de Candida spp.	51
Discusión.....	56
Ecología Fúngica	56
Descripción general de la ecología de Candida spp.....	56
Frecuencia y distribución por especie y por servicio de los aislamientos	57
Sensibilidad a antifúngicos (Población general).....	60
Aislamientos en la UCI.....	62
Candidemia	64
Consumo de antifúngicos.....	68
Correlación entre aislamientos de Candida spp y consumo de antifúngicos.	70
Fortalezas	73
Limitaciones.....	74
Conclusiones	75

Recomendaciones	76	x
Anexos	77	
ANEXO A. Autorización del comité de bioética.....	77	
ANEXO B. Aprobación del Comité de Investigación de la ESE HUSJ.....	78	
Bibliografía	80	
Vita.....	84	

Tabla 1. Frecuencia de aislamientos por año para las especies más frecuentes entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	28
Tabla 2. Sensibilidad a los antifúngicos de las 5 especies más frecuentes entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	36
Tabla 3. Aislamientos en sangre en UCI Vs Hospitalización por especie entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	39
Tabla 4. Aislamientos en sangre sensibles versus no sensibles a fluconazol en UCI entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	40
Tabla 5. Aislamientos en sangre sensibles versus no sensibles a fluconazol en hospitalización entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	40
Tabla 6. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio UCI desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.....	44
Tabla 7. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de Intermedios desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.	44
Tabla 8. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de hospitalización desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.	45
Tabla 9. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de Hemato-Oncología desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.....	45
Tabla 10. Correlación de Spearman entre los aislamientos de <i>C. albicans</i> (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	52
Tabla 11. Correlación de Spearman entre los aislamientos de <i>C. parapsilosis</i> (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.	52
Tabla 12. Correlación de Spearman entre los aislamientos de <i>C. tropicalis</i> (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	53
Tabla 13. Correlación de Spearman entre los aislamientos de <i>C. krusei</i> en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	53
Tabla 14. Correlación de Spearman entre los aislamientos de <i>C. glabrata</i> (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	54
Tabla 15. Correlación de Spearman entre los aislamientos de otras <i>Candida spp.</i> (Sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.	54
Tabla 16. Correlación de Spearman entre consumo de antifúngicos y proporción de aislamientos de <i>C. albicans</i> versus No <i>C. albicans</i> por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.	55

Gráfico 1: Flujograma para selección de aislamientos.	23
Gráfico 2. Distribución de aislamientos por servicios entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.	24
Gráfico 3. Frecuencia de aislamientos de <i>Candida spp.</i> por año entre el 2007 y 2018....	25
Gráfico 4. Frecuencia de aislamientos de <i>Candida spp.</i> por sitio de muestra entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	25
Gráfico 5. Frecuencia de aislamientos por especie entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.	26
Gráfico 6. Frecuencia de aislamientos por año de las especies más relevantes entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	27
Gráfico 7. Proporción de aislamientos de las especies más frecuentes por año enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	29
Gráfico 8. Frecuencia de aislamientos de las especies más frecuentes por servicios entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	30
Gráfico 9. Proporción de aislamientos de las especies más frecuentes por servicio enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	31
Gráfico 10. Frecuencia de aislamientos de las especies más frecuentes por sistemas entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	32
Gráfico 11. Proporción de aislamientos de las especies más frecuentes por sistemas entre 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	33
Gráfico 12. Frecuencia de aislamientos en sangre de <i>Candida spp.</i> por servicio enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	34
Gráfico 13. Frecuencia de aislamientos en sangre por especie entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	35
Gráfico 14. Frecuencia de aislamientos de <i>Candida spp.</i> en UCI por sistemas entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	37
Gráfico 15. Frecuencia de aislamientos por especie en UCI entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	38
Gráfico 16. Frecuencia de aislamientos en sangre de las especies más frecuentes en UCI por año entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	41
Gráfico 17. Frecuencia de aislamientos en sangre de las especies más frecuentes en hospitalización por año entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.....	41
Gráfico 18. Consumo (DDD/100camas-día) de anfotericina B por servicios entre enero 1 de 2013 y junio 30 de 2018.....	46
Gráfico 19. Consumo (DDD/100camas-día) de anidulafungina por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	47
Gráfico 20. Consumo (DDD/100camas-día) de caspofungina por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	48
Gráfico 21. Consumo (DDD/100camas-día) de fluconazol oral por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	49
Gráfico 22. Consumo (DDD/100camas-día) de fluconazol IV por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	50
Gráfico 23. Consumo (DDD/100camas-día) de voriconazol oral por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	50

Gráfico 24. Consumo (DDD/100camas-día) de voriconazol IV por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.....	xiii 51
--	------------

INTRODUCCIÓN

Candida spp. como género, es el principal agente etiológico de infecciones fúngicas en el ambiente hospitalario tanto a nivel nacional como internacional. La principal infección, dado el impacto en mortalidad, es la candidemia, la cual es una entidad frecuente en pacientes críticamente enfermos e inmunosuprimidos (Álvarez-Moreno, Cortes, & Denning, 2018). Realizar un diagnóstico oportuno de esta infección es difícil debido a la baja sensibilidad de las herramientas diagnósticas disponibles en nuestro medio. Por lo anterior se han desarrollado escalas de predicción para diagnóstico de candidiasis invasiva sin tenerse claridad absoluta respecto a cuál es la de mejor desempeño (Garnacho-Montero, Díaz-Martin, Ruiz-Perez De Piappon, & García-Cabrera, 2012). Esta dificultad, la no aplicabilidad de las escalas y el cambio epidemiológico derivado de mayor frecuencia de especies diferentes a *C. albicans* ha generado que en algunos escenarios exista un alto consumo de antifúngicos en estrategias de profilaxis y terapia empírica, o en el otro extremo un inicio tardío por no sospecharse la infección fúngica. Las consecuencias de los dos extremos son la inducción de resistencia a antifúngicos y el aumento en la mortalidad (Cornely et al., 2012).

Es muy importante para cada institución, conocer la epidemiología asociada a las infecciones fúngicas. Incluyendo en esa información los aislamientos más frecuentes, el perfil de resistencia de las cepas aisladas, la asociación de la epidemiología con los antifúngicos prescritos, entre otros datos, para a partir de dicha información establecer

protocolos y/o guías que permitan definir la terapia empírica que más responde a las necesidades de la institución, que tiene la mayor probabilidad de éxito, y que favorezca el mejor desenlace posible e incluso disminuya los costos derivados de tratamientos inefectivos.

Este trabajo de investigación permite conocer la epidemiología de los aislamientos por *Candida spp.*, desde enero 01 de 2007 hasta junio 30 de 2018, da a conocer el consumo de antifúngicos y establece la correlación de esto último con el perfil epidemiológico de las distintas especies encontradas en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira durante el período comprendido entre enero 01 de 2012 y junio 30 de 2018.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las micosis son infecciones causadas por hongos que tienen la capacidad de afectar cualquier órgano. En el grupo de las micosis se encuentra la candidiasis, la cual está definida como una infección fúngica causada por levaduras que pertenecen al género *Candida*. Hay más de 20 especies que causan infección en los humanos siendo la más común de ellas la *Candida albicans* (Catalina de Bedout, 2010).

La candidiasis invasiva (candidemia y candidiasis de tejidos profundos) es la enfermedad fúngica más común en los pacientes hospitalizados y tiene una epidemiología interesante y cambiante según lo encontrado en estudios de diferentes partes del mundo (Alvarez-Moreno et al., 2018; Bassetti, Peghin, & Timsit, 2016). Por ejemplo, se ha encontrado que la incidencia de la enfermedad está en aumento, la incidencia por *C. albicans* específicamente ha disminuido, otras especies como la *C. glabrata* están cobrando relevancia en la etiología, se ha duplicado el consumo de antifúngicos y hay una proporción decreciente de especies susceptibles a azoles, lo cual probablemente ha llevado a un incremento en la prescripción de equinocandinas y el aumento respectivo en los costos de tratamiento (Arendrup et al., 2013; Sasso et al., 2017). Adicionalmente, la resistencia a antifúngicos también está documentada en otros grupos diferentes a los azoles (Pfaller, 2012), y aunque la patología se ha considerado objetivo de estudio principalmente en pacientes con mayor riesgo como los pacientes con cáncer, pacientes en estado postquirúrgico y pacientes críticamente enfermos, también se ha documentado que tiene

creciente relevancia en salas de hospitalización general y que aún dentro de la misma institución tiene diferentes características epidemiológicas (germen más frecuente, susceptibilidad del germen, sitio de aislamiento, entre otras) (Tascini et al., 2015). También es de resaltar que se ha encontrado que la exposición a uno u otro antifúngico no solo influye en el perfil de resistencia de la *Candida spp*, sino también en la distribución de las especies de *Candida* aisladas. Por ejemplo, hay datos de que la proporción de aislamientos de *C. glabrata* y *C. Krusei* incrementa después de la prescripción de fluconazol y que la proporción de *C. parasilopsis*, *C. glabrata* y *C. krusei* incrementa después de la prescripción de caspofungina (Lortholary et al., 2011). En otro estudio retrospectivo realizado en Líbano, con datos de enero de 2010 a diciembre de 2015, encontraron diferencias entre el consumo de antifúngicos en diferentes servicios de la institución siendo el más alto en hemato-oncología y el más bajo en gineco-obstetricia y se encontró correlación positiva entre el consumo de azoles y especies diferentes a *C. albicans*.

En Colombia, también se han desarrollado estudios, en otras ciudades distintas a Pereira, en los que se ha encontrado que la incidencia de candidemia está en aumento y las proporciones en cuanto a agentes etiológicos también lo está. El último reporte de incidencia calculada en Colombia es de 12.8/100000 habitantes el cual es muy cercano al reporte más alto de Latinoamérica que es de Brasil con 14.9/100000 habitantes (Álvarez-Moreno et al., 2018). Se ha observado retrospectivamente que, aunque *C. albicans* es el germen más frecuentemente aislado, otras especies de *Candida* están cobrando relevancia y que incluso se está subestimando la situación, lo cual es aún más preocupante ya que la

incidencia de candidemia encontrada es superior a la reportada en países con mayor desarrollo como Brasil, Estados Unidos y Suiza (Cortes, Jaimes, & Leal, 2013; Cortes, Reyes, Gómez, Buitrago, & Leal, 2011). Se debe mencionar también que dichos estudios se han enfocado en determinar la incidencia y prevalencia de candidemia exclusivamente en pacientes críticamente enfermos haciendo discriminación por tipos de especies, pero no se ha evaluado en la región cómo es el consumo de antifúngicos ni se ha buscado una correlación entre la exposición a antifúngicos y la epidemiología de *Candida spp.* no solo en el paciente de la Unidad de Cuidado Intensivo sino en otras áreas de hospitalización, lo cual corresponde a la novedad de éste proyecto.

Ésta investigación permitió conocer la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* en el Hospital Universitario San Jorge entre enero de 2007 y junio de 2018, el consumo de antifúngicos entre enero de 2012 y junio de 2018 y con los anteriores datos se dio respuesta a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la correlación entre la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* y el consumo de antifúngicos en el Hospital Universitario San Jorge?

MARCO TEÓRICO

El número total de especies eucariotas en el planeta tierra se ha estimado en unos 8.7 millones de los cuales el 7% aproximadamente son hongos. De todas ellas, solo unas 600 especies son patógenas para el humano a pesar de lo cual resultan de elevada importancia en el ámbito médico. De hecho, se considera a la *Candida spp.* como la cuarta causa más común de infecciones sistémicas adquiridas intrahospitalariamente con tasas de mortalidad hasta del 50% (Mayer, Wilson, & Hube, 2013).

Candida spp. es un hongo dimórfico (con la capacidad de crecer como hifa o levadura). Usualmente tiene forma filamentosa en el medio ambiente, pero ante diferentes estímulos puede adquirir forma de levadura o viceversa (Gow, van de Veerdonk, Brown, & Netea, 2011). En su estructura periférica tiene una pared celular de quitina y glucano tras la que hay una membrana celular compuesta principalmente de ergosterol (Gow et al., 2011).

En el cuerpo humano logra sobrevivir colonizando los tejidos gracias a una gran cantidad de mecanismos con los que evita el reconocimiento y consecuente destrucción por el sistema inmune innato y adaptativo. Para la evasión inmune podemos mencionar que utiliza como camuflaje patrones moleculares asociados a patógenos, inhibe la maduración de fagolisosoma, induce cambios en el fenotipo de macrófagos, activa células dendríticas tolerantes a la presencia de la *Candida spp.* y facilita la proliferación de linfocitos T

reguladores (Netea, Joosten, van der Meer, Kullberg, & van de Veerdonk, 2015). Gracias a estímulos medioambientales como cambios en la temperatura, concentración de glucosa, presión de dióxido de carbono, presión de oxígeno, pH, concentración de nitrógeno, exposición a peróxido de hidrógeno o rayos ultravioleta, la *Candida spp.* cambia su morfología y adquiere forma filamentosa, lo cual le facilita la invasión de los tejidos favoreciendo la aparición de candidemia, infecciones de tracto urinario, abscesos pulmonares, endoftalmitis, artritis, meningitis, entre otras (Gow et al., 2011; Kullberg & Arendrup, 2015), principalmente en pacientes con factores de riesgo como enfermedad crítica, laparotomías repetitivas por fugas o fístulas intestinales, enfermedades hematológicas malignas, trasplante de órgano sólido, presencia de accesos venosos centrales, por mencionar algunos (Kullberg & Arendrup, 2015).

La distribución de la etiología por especie ha cambiado en los últimos años. Aunque la *C. albicans* sigue siendo la más prevalente, otras especies como la *C. glabrata* y la *C. parasilopsis* han cobrado relevancia en diferentes partes del mundo lo cual implica la generación de cambios en las estrategias terapéuticas (Arendrup et al., 2013).

Para el diagnóstico de las infecciones por *Candida spp.*, el cultivo es el estudio esencial, pero se utilizan también otros métodos como las mediciones de B-D glucano, manano y anti-manano, microscopía directa y reacción en cadena de polimerasa (Cuenca-Estrella et al., 2012). Los fármacos utilizados para el tratamiento de las infecciones por *Candida spp.* son los azoles (inhiben la síntesis de ergosterol a través de la inhibición de la

enzima citocromo P450), polienos (forman poros en la membrana celular alterando su función de permeabilidad selectiva) y equinocandinas (inhiben la enzima glucán sintasa y por tanto altera la formación de pared celular) (Arendrup, 2013). Cada uno de estos fármacos tiene indicaciones precisas de acuerdo al sitio de infección, germen etiológico y al tipo de terapia a emplear (profiláctica, empírica, preventiva o dirigida) (Cornely et al., 2012; José M. Oñate, 2019).

El desenlace de los pacientes está determinado por la severidad de la infección, la virulencia de la especie, la susceptibilidad del germen, la resistencia intrínseca y adquirida, el tiempo de la terapia, el fármaco empleado y la dosificación del mismo (Arendrup, 2013).

La resistencia antifúngica de *Candida spp.* se explica gracias a diferentes mecanismos entre los cuales se cuentan mutaciones puntuales en el blanco terapéutico, sobreexpresión de blancos terapéuticos, bombas de eflujo, cambios en el contenido de ergosterol de la membrana celular e incrementos en la actividad de la catalasa fúngica (Pfaller, 2012). Éstos fenómenos están asociados a la exposición previa a antifúngicos y esto último, a su vez, se ha vinculado a cambios en la distribución por especie etiológicamente (Arendrup et al., 2013; Bailly et al., 2016; Chen, Chen, Chen, & Lu, 2012). Como consecuencia de la adquisición de resistencia hay aumento en la mortalidad, desarrollo de brotes o epidemias y aumento en los costos asociados al tratamiento (Pfaller, 2012).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la correlación entre la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* y el consumo de antifúngicos en el Hospital Universitario San Jorge en un período 78 meses.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Caracterizar la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* en pacientes adultos en el Hospital Universitario San Jorge en un período de 78 meses (01 de enero de 2012 a 30 de junio de 2018) en los servicios de hospitalización para adultos.

Caracterizar el consumo de antifúngicos en el Hospital Universitario San Jorge en un período de 78 meses (01 de enero de 2012 a 30 de junio de 2018) en los servicios de hospitalización para adultos.

Estimar la correlación entre los aislamientos de *Candida spp.* y el uso de antifúngicos en el período de tiempo del proyecto.

JUSTIFICACIÓN

Para soportar la realización de este estudio es necesario tomar en consideración varios apartes.

Primero, en diferentes partes del mundo se ha encontrado que la epidemiología de la infección por *Candida spp.* ha cambiado, mientras que en otras ha permanecido relativamente estable (Guinea, 2014). Esto se apoya en estudios realizados en Dinamarca, Francia, Estados Unidos e incluso en Colombia. Para aportar datos específicos se encontró en Dinamarca un aumento en incidencia de fungemia por *Candida spp.* de 8.8 a 10.05/100000 habitantes entre 2010 y 2011 con un incremento en el número de pacientes y aislamientos del germen del 13.1% y 14.1% respectivamente (Arendrup et al., 2013). En Francia se encontró que los aislamientos de *C. parasilopsis* y *C. glabrata* han aumentado mientras que los de *C. albicans* han tendido a disminuir (Bailly et al., 2016). En Colombia, el grupo GERMEN (Grupo para el Estudio de la Resistencia a Antibióticos de Medellín) reportó un análisis de la distribución de especies del género *Candida* aisladas en hemocultivos de pacientes de instituciones del departamento de Antioquia del 2012 al 2016 en el que mencionó que la especie más frecuente fue la *C. albicans* (39% de los aislamientos analizados) seguida de *C. parasilopsis* y *C. glabrata* (18.1% y 15.4% respectivamente) con una sensibilidad a fluconazol del 94%, 80% y 91% para *C. albicans*, *C. parasilopsis* y *C. glabrata* respectivamente (GERMEN, 2017). También en Colombia, un grupo de investigadores del CIDEIM (Centro Internacional de Entrenamiento en

Investigaciones Médicas), analizó los aislamientos del género *Candida* de las Unidades de Cuidado Intensivo de 20 ciudades distribuidas a lo largo de todo el territorio nacional en el periodo 2010 – 2013 y reportó que el 48.3% correspondieron a *C. albicans* y el 51.7% correspondieron al resto de especies siendo la *C. tropicalis* (38.6%) y la *C. parasilopsis* (28.5%) las más prevalentes de éstas. Además, reportó que la resistencia al fluconazol fue de 1.4%, 2.8%, 5% y 15% para *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. parasilopsis* (Motoa et al., 2017).

Segundo, la ecología fúngica es distinta no solo de acuerdo a la región geográfica (Guinea, 2014) sino incluso en diferentes salas de la misma institución como se evidenció en el estudio libanés referenciado previamente, en el que la proporción de *C. albicans* fue del 91% de los aislamientos en ginecoobstetricia y 74% en salas de medicina interna, *C. glabrata* fue 100% de los aislamientos de especies no *C. albicans* en ginecoobstetricia y el 47% en salas de hemato-oncología (Awad et al., 2018).

Y tercero, hay estudios que apoyan que la prescripción de antifúngicos afecta la distribución de *Candida spp.* y sus MIC (Bailly et al., 2016). Por ejemplo, se encontró que la exposición a fluconazol influyó en una disminución en los aislamientos de *C. albicans* y un aumento en los de *C. glabrata* y *C. krusei* mientras que la exposición a caspofungina resultó en un incremento de los aislamientos de *C. parasilopsis* (Lortholary et al., 2011). Adicionalmente, también se ha encontrado que la exposición a fluconazol está asociada a resistencia a todos los azoles en *C. glabrata* (Chen et al., 2012) y que el consumo de

antifúngicos se correlaciona positivamente con las especies no *C. albicans* (Awad et al., 2018).

Este trabajo permite conocer el comportamiento en el tiempo de la epidemiología de *Candida spp.* durante 11 años en la institución, el consumo de antifúngicos en un período de 78 meses y la correlación del consumo de antifúngicos por servicios con los aislamientos de *Candida spp.* Es de resaltar que la institución es el centro de referencia para las tres regiones (occidente, centro y oriente) que componen la red de 16 prestadores públicos de servicios de salud del departamento de Risaralda y que también presta servicios a pacientes remitidos desde otros departamentos como Quindío, Caldas, Valle del Cauca y Chocó. La institución presta atención de mediana y alta complejidad en múltiples servicios y a un gran número de pacientes día a día. Por ejemplo, el bloque quirúrgico cuenta con 55 camas de hospitalización en cirugía y 12 en neurocirugía, la unidad crítica obstétrica cuenta con 9 camas, en la unidad de cuidado intensivo neonatal hay 12 incubadoras, en la unidad de cuidado intermedio neonatal hay 10 unidades de atención y 10 adicionales para cuidado básico neonatal, hay 5 camas de cuidado intensivo pediátrico y 7 camas de cuidado intermedio pediátrico, el servicio de pediatría cuenta con 20 camas para hospitalización, hemato-oncología pediátrica cuenta con 6 camas, el servicio de medicina del adulto cuenta con 62 camas y 53 camas adicionales de servicio especial, hemato-oncología adultos cuenta con 17 camas, la unidad de cuidado crítico adultos cuenta con 22 camas de cuidados intensivos y 18 camas de cuidados intermedios y urgencias cuenta con 80 camas de observación.

Ya que en la institución hasta el momento no se había desarrollado una investigación con los objetivos que se plantearon, ésta también permitió tener una base a partir de la cual se puedan desarrollar protocolos institucionales con el objetivo de escoger la mejor terapia empírica y de esta manera hacer un aporte en la búsqueda de los mejores desenlaces de morbilidad y mortalidad para los pacientes (resaltando que por ser institución de tercer nivel y centro de referencia no solo se beneficiarían pacientes locales sino también regionales), disminuir costos asociados a la utilización de terapias antifúngicas no acordes al perfil de sensibilidad de los aislamientos de *Candida spp.* y evitar el favorecimiento de aparición de cepas resistentes a los tratamientos de primera línea antifúngicos (Pfaller, 2012).

METODOLOGÍA

Diseño:

Esta investigación se realizó como un estudio observacional descriptivo de corte transversal.

Población y muestra:

La población abarcó todos los aislamientos de *Candida spp.* del Hospital Universitario San Jorge de la ciudad de Pereira (Risaralda) desde el 01 de enero de 2012 hasta el 30 de junio de 2018.

Unidad de análisis:

Aislamiento para *Candida spp.* del Hospital Universitario San Jorge de la ciudad de Pereira (Risaralda) desde el 01 de enero de 2012 hasta el 30 de junio de 2018.

Criterios de inclusión:

1. Aislamiento de *Candida spp.* entre el 01 de enero de 2012 hasta el 30 de junio de 2018.
2. Muestra para el cultivo tomada de pacientes hospitalizados en salas de internación de adultos en el Hospital Universitario San Jorge y procesada en el laboratorio de la institución.

Criterios de exclusión:

1. Fungigrama sin datos de MIC para fluconazol.
2. Duplicación del reporte.
3. Cultivo de materia fecal.
4. Cultivos de la población pediátrica.

Variables:

1. Especie de Candida.
2. Sitio de aislamiento (Lugar o secreción del que fue tomada la muestra).
3. Ubicación del paciente (servicio en el que estaba hospitalizado cuando se tomó la muestra).
4. Sensibilidad a fluconazol (Establecida según criterio del Clinical & Laboratory Standards Institute, documento M27-S4 y M27 – A3).
5. Consumo de antifúngico (Establecido con el índice Dosis Diaria Definida (DDD)/100camas-día la cual corresponde a la dosis diaria promedio asumida de un antimicrobiano para su principal indicación en adultos).
6. Tiempo (Fecha en la que se tomó la muestra para cultivo para el caso del aislamiento y fecha en la que se registró el consumo del antifúngico).

Recolección de la información:

La información respecto a las especies aisladas, sitio de aislamiento y sensibilidad a fluconazol fue tomada de la base de datos del programa WHONET 5.6 del laboratorio de

microbiología del Hospital Universitario San Jorge. Se tomó toda la información disponible en la base de datos desde que se implementó en la institución (2007).

Para verificar la calidad de la información de la base de datos, primero se realizó una descripción de la misma (número de variables, cantidad de datos, identificación de datos vacíos, identificación de los datos que corresponden a pacientes de salas de internación de adultos, identificación de los datos que corresponden a pacientes de la institución), después se filtraron las variables (variables cualitativas, variables cuantitativas) y posteriormente una exploración para identificar los datos que podrían afectar el análisis. Allí se retiraron los reportes repetidos, se identificaron los datos vacíos y se procedió a completar la base de datos buscando la información complementaria en los programas VITEK 2 - Copernico y WinLab en los que se almacenan los datos del laboratorio de microbiología de la institución. Posteriormente se agruparon los aislamientos que pertenecían a un mismo servicio pero que tenían codificaciones diferentes (Ejemplo, los denominados “Urgencias, Observación Urgencias y Urgencias adultos” fueron agrupados en un solo servicio llamado “Urgencias”).

Con respecto al consumo de antifúngicos, se solicitó a la oficina de estadística de la institución los datos de número de camas y porcentaje de ocupación, además se le solicitó el número de ampollas o tabletas de antifúngicos (dependiendo de la presentación farmacéutica) despachados a cada servicio y se utilizó el DDD actualizado para el año 2018 reportado por la Organización Mundial de la Salud en su página de internet en inglés

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Con los datos obtenidos se calculó el consumo de antifúngicos por servicio, mes a mes, desde el 01 de enero de 2012 hasta el 30 de junio de 2018 utilizando el indicador DDD/100camas-día (Grau et al., 2013). Los consumos se calcularon para 4 servicios que fueron UCI, Intermedios, Hospitalización y Hemato-oncología. En el servicio de Hospitalización se incluyeron urgencias, salas de hospitalización de quirúrgicas, salas de hospitalización de medicina interna y ginecoobstetricia. En los años previos a 2012, según informó la oficina de estadística y sistemas, no se tienen datos de número de camas y ocupación por servicios debido a que la historia clínica electrónica tenía una versión diferente y no está disponible dicha información.

Procesamiento de los datos

Se digitalizaron los datos en el software Excel de Microsoft Office 2016. Posteriormente se trasladaron los datos al software STATA 11.0 para obtener las tablas de frecuencia y proporciones, establecer si algunos datos tenían curva de distribución normal y realizar pruebas de χ^2 . Después, en Excel se digitalizaron dichas tablas para obtener las gráficas de resultados. Por último, se realizó en SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) la correlación de Spearman entre los aislamientos de *Candida spp.* y el consumo de antifúngicos.

Plan de análisis

El análisis de la información se dividió en 3 fases:

Primera fase: Análisis descriptivo de la ecología de *Candida spp.* Se describió la información de los aislamientos de *Candida spp.* obtenida de la base de datos WHONET 5.6 correspondiente a un período de 138 meses. A saber, distribución de los aislamientos por servicios, frecuencia de los aislamientos totales por año, distribución de los aislamientos totales por sitio de muestra, número de aislamientos por especie por año, proporción por especie por año, aislamientos en sangre por servicio, aislamientos en sangre por especie, sensibilidad a los antifúngicos, número de aislamientos exclusivamente en UCI por sitio de muestra y aislamientos por especie en UCI. Adicionalmente se realizó una prueba de χ^2 para saber si las diferencias entre los aislamientos en sangre en hospitalización versus UCI fueron estadísticamente significativas y para saber si las diferencias entre la sensibilidad a fluconazol de las principales especies aisladas en hospitalización versus UCI fueron estadísticamente significativas.

Segunda fase: Análisis descriptivo del consumo de antifúngicos. En cuanto al consumo de antifúngicos, se realizó una gráfica de consumo de antifúngicos en el tiempo para evaluar y facilitar la descripción de la Dosis Diaria Definida/100 camas-día para cada antifúngico durante el período entre el 01 de enero de 2012 y el 30 de junio de 2018. El consumo se discriminó para cada mes y los servicios se agruparon en UCI, UCIN, Oncología y Hospitalización (éste último incluyó servicios de hospitalización quirúrgica, medicina interna, gineco-obstetricia y urgencias).

Tercera fase: Determinación de la correlación entre consumo de antifúngicos y epidemiología de *Candida spp.* En esta fase se construyó una base de datos con los aislamientos distribuidos en los mismos servicios en los que se agrupó el consumo de antifúngicos y posteriormente se determinó la correlación entre el consumo de fluconazol intravenoso y fluconazol oral y el número de aislamientos de las 5 principales especies sensibles y no sensibles a fluconazol con la prueba de Spearman debido a que son datos no paramétricos. Adicionalmente se determinó la correlación entre el consumo de los antifúngicos (los ya mencionados y caspofungina) y la proporción entre aislamientos de *C. albicans* y las diferentes a *C. albicans*.

ASPECTOS BIOÉTICOS

De acuerdo con la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación se considera una investigación sin riesgo. Fue realizada bajo la supervisión de profesionales con conocimiento y experiencia, se llevó a cabo con autorización del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira (por ser desarrollada por un estudiante de postgrado de la misma y registrada en acta del Comité No. 52, punto 3.1, numeral 3.1.14) y por el Comité de Bioética de la institución en la que se desarrolló. Protege y protegerá la privacidad de individuos ya que no se tuvo en cuenta nombres de los pacientes, no se revisaron historias clínicas y al tratarse de un estudio retrospectivo observacional tampoco se realizaron intervenciones o modificaciones de variables biológicas, psicológicas, fisiológicas o sociales así que no existió la probabilidad de que algún sujeto sufriese algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Dado que no se incurrió en utilización de historia clínica y no se requirió identificación alguna del paciente ni éste fue sometido a ningún cuestionario para completar información, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes. En carta adicional se solicitó expresamente al Comité de Bioética la exoneración de realización de consentimiento informado y se solicitó a la institución que tiene propiedad de la base de datos la autorización escrita para utilizar la información de sus sistemas.

Garantía de confidencialidad:

El investigador principal, como receptor y custodio de la información proveniente de la base de datos del programa WHONET 5.6, la oficina de estadística y la farmacia, se obliga a reservarla y se compromete a abstenerse de revelarla a terceros en beneficio propio o ajeno sin consentimiento previo de la institución propietaria de la información que para el caso es el Hospital Universitario San Jorge. Además, el investigador se compromete a que las personas que intervengan en el proyecto (los asesores) se sometan al acuerdo de confidencialidad.

El investigador se compromete a adoptar las medidas de seguridad razonables de acuerdo con la naturaleza de la información para garantizar confidencialidad, secreto y reserva de la misma, de la misma manera y grado en que protege su propia información confidencial. Así mismo, se compromete a que la información suministrada será únicamente utilizada con fines investigativos académicos.

Si existiera duda del carácter confidencial de alguna información, será tratada como tal hasta que la institución que la aportó manifieste lo contrario.

La garantía aquí expuesta cubre la información suministrada por el Hospital Universitario San Jorge en medio verbal, físico, magnético o por correo electrónico ya que por todos estos medios, dicha información será considerada confidencial y no prescribe tras la finalización de la investigación.

ASPECTOS MEDIOAMBIENTALES

El diseño de este estudio es retrospectivo, observacional, descriptivo, por lo que su realización no implicó riesgo ambiental relacionado con recursos naturales, utilización y/o disposición de sustancias de riesgo biológico ni desecho de residuos.

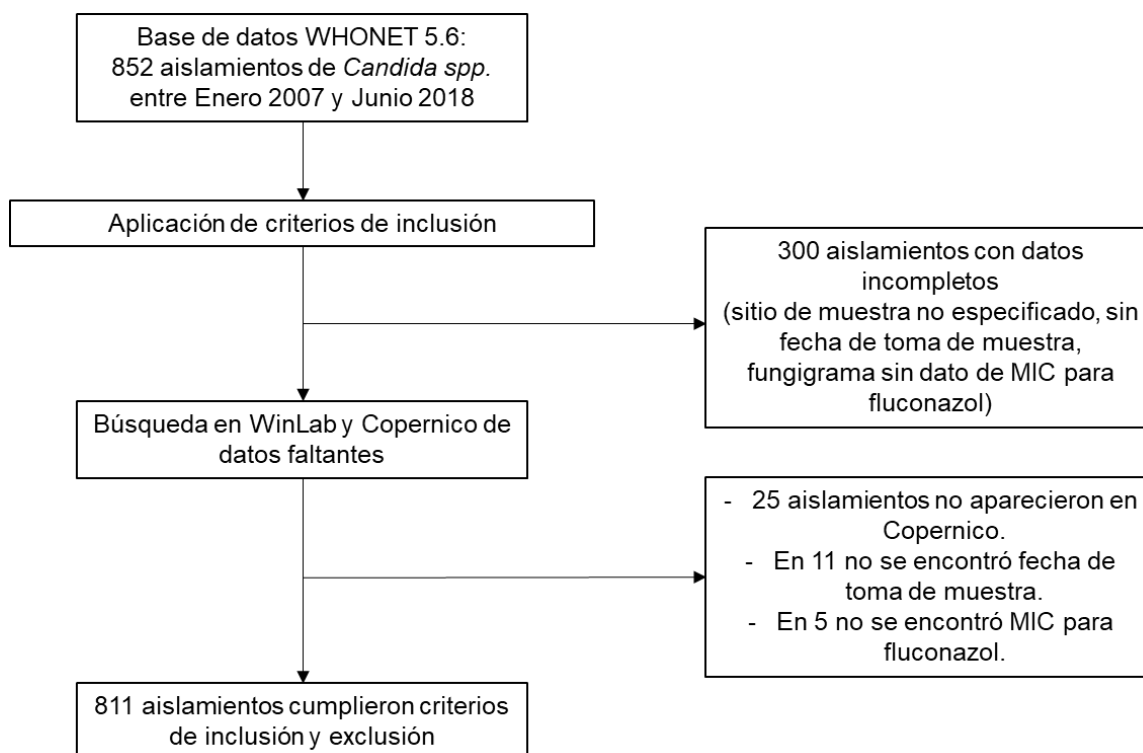
Tampoco supuso un riesgo para la institución propietaria de los datos requeridos ni para los pacientes de la misma ya que lo que se empleó para el desarrollo de la investigación fueron sistemas de información y datos sistematizados ya recopilados y que están almacenados en sus archivos.

Así mismo la comunidad para la que la institución presta los servicios también estuvo libre de riesgos por las razones expuestas.

RESULTADOS

Ecología fúngica:

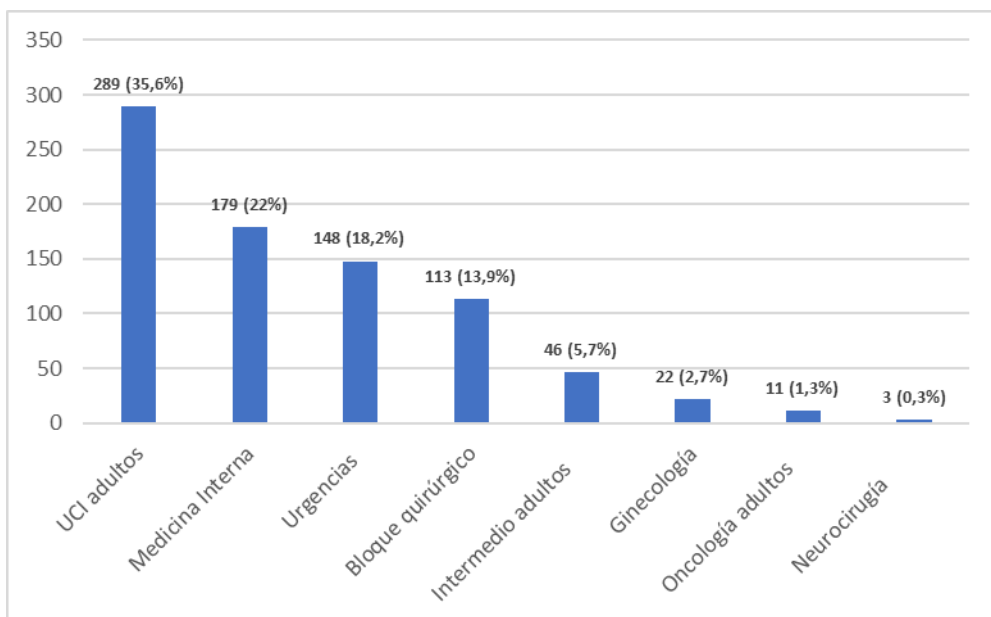
Gráfico 1: Flujograma para selección de aislamientos.



Descripción general

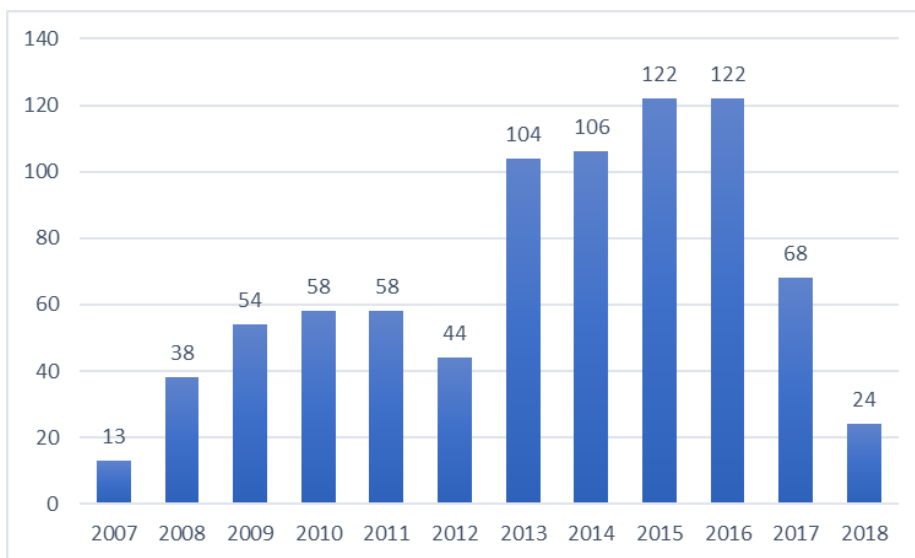
Los servicios en los que más se presentaron aislamientos de *Candida spp.* fueron UCI, seguido de Medicina Interna, Urgencias y Bloque quirúrgico (Ver gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución de aislamientos por servicios entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



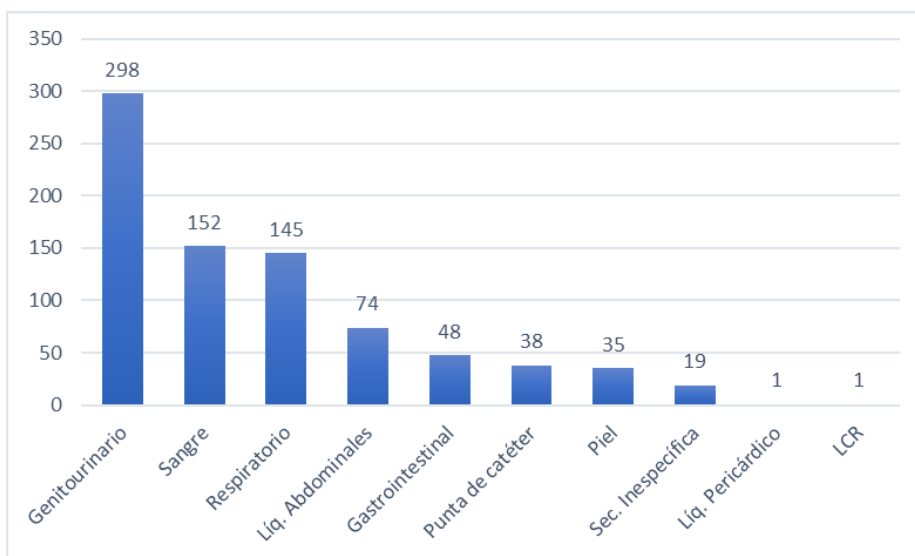
Se observó un incremento progresivo anual en el número de aislamientos de *Candida spp.* hasta el año 2015 y 2016 (años de mayor frecuencia de aislamientos) presentándose posteriormente una disminución gradual hasta el 2018 (Ver gráfico 3).

Gráfico 3. Frecuencia de aislamientos de *Candida spp.* por año entre el 2007 y 2018.



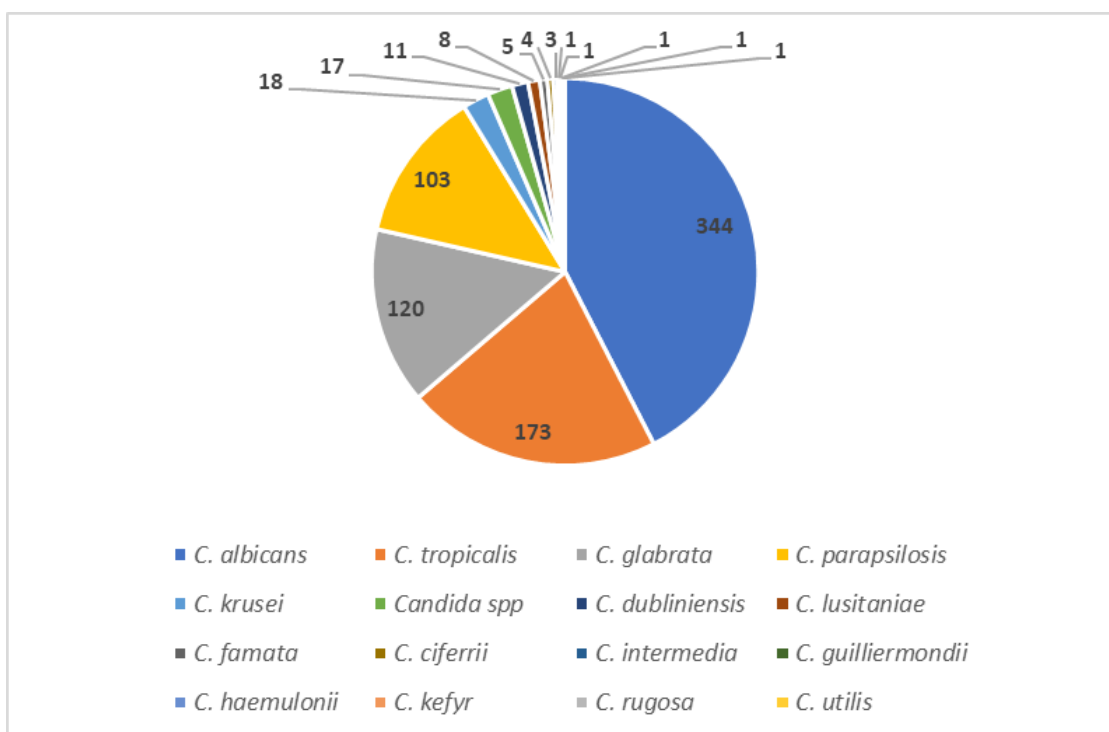
Los aislamientos se obtuvieron principalmente de sistema genitourinario, seguido de sangre y sistema respiratorio (Ver gráfico 4).

Gráfico 4. Frecuencia de aislamientos de *Candida spp.* por sitio de muestra entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Los aislamientos más frecuentes fueron correspondientes a *C. albicans*, sin embargo, la sumatoria de las especies diferentes a *C. albicans* fueron mayoría como se observa en el gráfico 5.

Gráfico 5. Frecuencia de aislamientos por especie entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Frecuencia y distribución por especie de los aislamientos de acuerdo al año, sitio de muestra y servicio

En cuanto a la frecuencia de aislamientos por año, como se puede notar en el gráfico 6, se observó para *C. albicans* un incremento progresivo de 2007 hasta el 2015 con disminución notoria a partir de allí hasta junio de 2018. Para *C. tropicalis* el número de aislamientos por año se incrementó desde 2007 hasta 2016 con un nadir en 2012. A partir

de 2016 hasta junio de 2018 se observó disminución en el número de aislamientos. Un comportamiento similar se observó para *C. glabrata* y *C. parapsilosis* con un nadir en 2012 y 2015 para *C. glabrata* y para *C. parapsilosis* en 2012, posteriormente descenso progresivo para ambos a partir de 2016. Para *C. krusei* el número de aislamientos ha tenido un comportamiento sinusoidal pero a partir de 2015 hasta Junio de 2018 se observa disminución en el número de aislamientos. En la tabla 1 se reportan los números absolutos de aislamientos por especie por año.

Gráfico 6. Frecuencia de aislamientos por año de las especies más relevantes entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

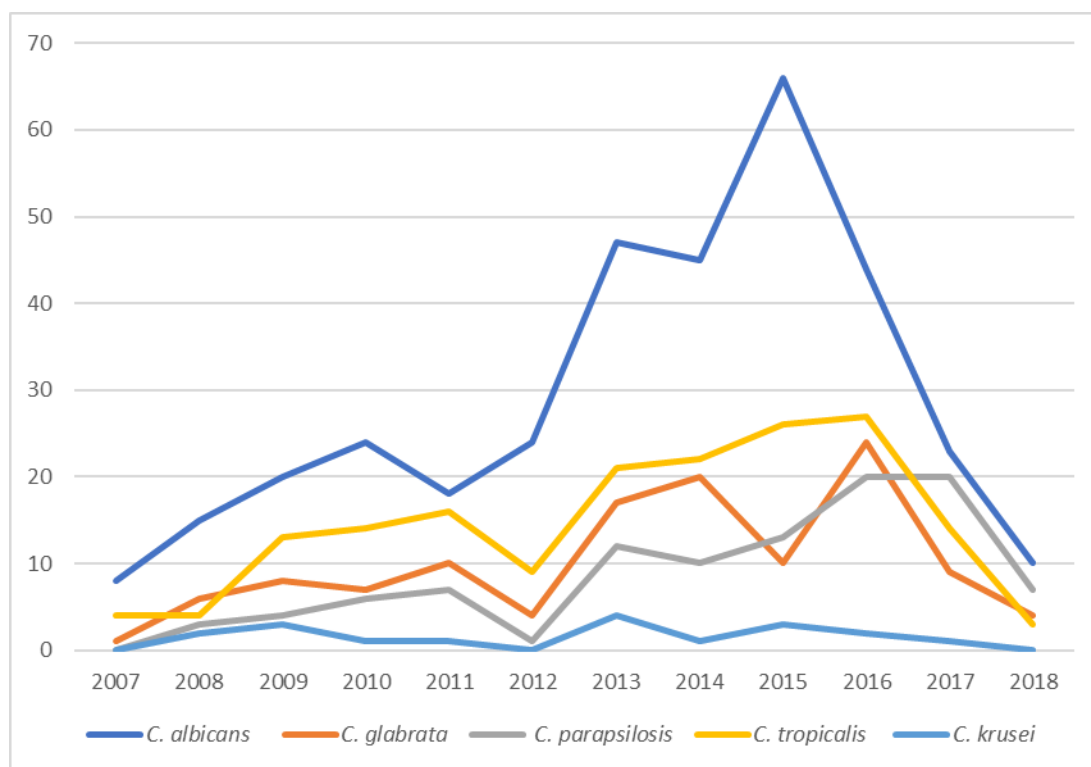
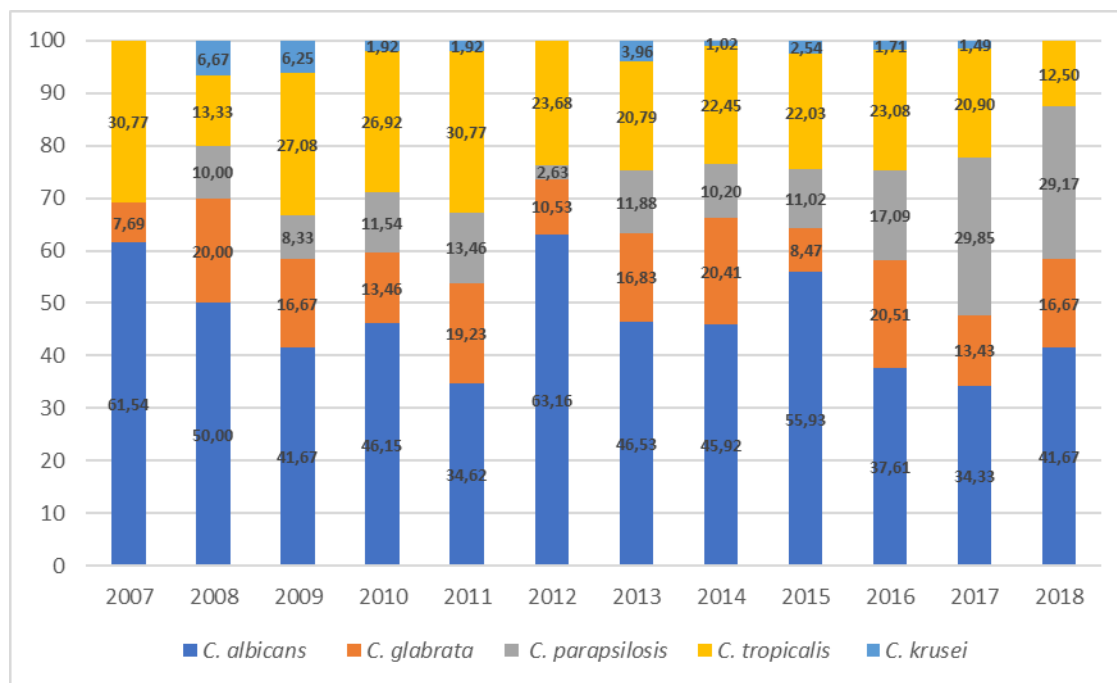


Tabla 1. Frecuencia de aislamientos por año para las especies más frecuentes entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

Año	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. krusei</i>	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
2007	8	2,33	1	0,83	0	0	4	2,31	0	0
2008	15	4,36	6	5,01	3	2,91	4	2,31	2	11,11
2009	20	5,81	8	6,67	4	3,88	13	7,51	3	16,67
2010	24	6,98	7	5,83	6	5,83	14	8,09	1	5,55
2011	18	5,23	10	8,33	7	6,8	16	9,25	1	5,55
2012	24	6,98	4	3,33	1	0,97	9	5,2	0	0
2013	47	13,66	17	14,17	12	11,65	21	12,14	4	22,22
2014	45	13,08	20	16,67	10	9,71	22	12,72	1	5,56
2015	66	19,19	10	8,33	13	12,62	26	15,03	3	16,67
2016	44	12,78	24	20	20	19,42	27	15,61	2	11,11
2017	23	6,69	9	7,5	20	19,42	14	8,09	1	5,56
2018	10	2,91	4	3,33	7	6,79	3	1,74	0	0
Total	344	100	120	100	103	100	173	100	18	100

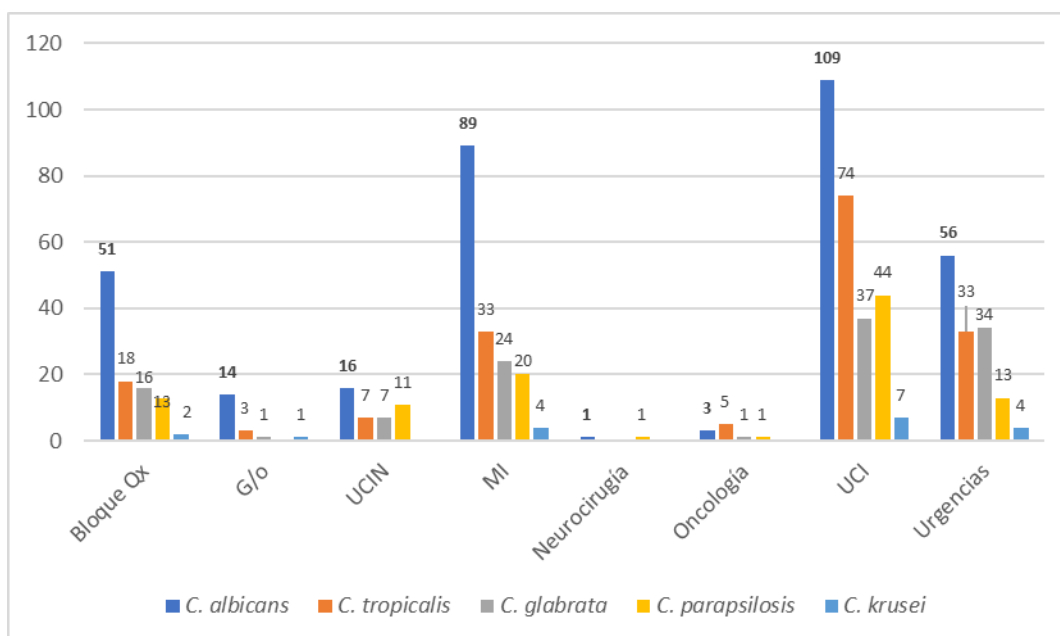
De acuerdo al año, como se observa en el gráfico 7, la proporción por especies de los aislamientos fue variable. Para *C. albicans* estuvo entre 34,6 y 61,5%, para *C. tropicalis* entre 12,5 y 30,7%, para *C. glabrata* entre 7,6 y 20,5%, para *C. parapsilosis* entre 2,6 y 29,8% y para *C. krusei* entre 0 y 6,6%. Se destaca que a partir de 2015 la proporción de aislamientos de *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. krusei* ha sido decreciente mientras que la proporción de *C. parapsilosis* ha incrementado progresivamente a partir del mismo año hasta junio de 2018.

Gráfico 7. Proporción de aislamientos de las especies más frecuentes por año enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



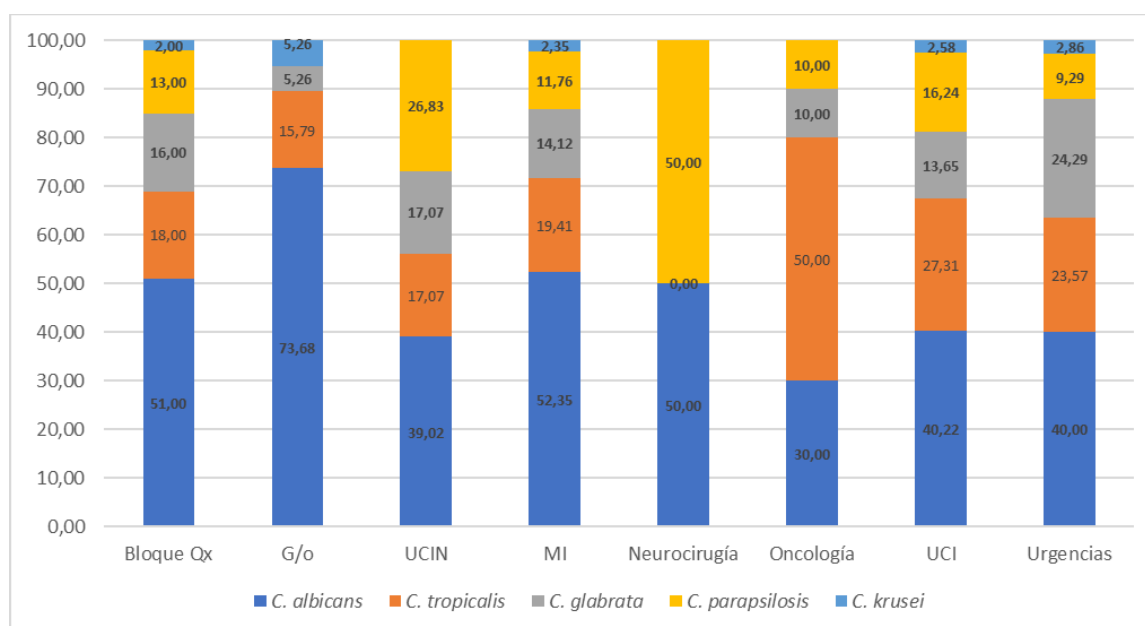
En cuanto a la distribución por especie en cada servicio, se observó que en todos los servicios la especie más frecuentemente aislada fue *C. albicans* excepto en Oncología en donde la más frecuente fue *C. tropicalis* (Ver gráfico 8). Se destaca que en UCIN la segunda especie en orden de frecuencia fue *C. parapsilosis* y en la UCI ésta misma especie alcanza el tercer lugar por encima de *C. glabrata*.

Gráfico 8. Frecuencia de aislamientos de las especies más frecuentes por servicios entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



De acuerdo al año, como se observa en el gráfico 9, la proporción por especies de los aislamientos fue variable. Se destaca que, en Urgencias, UCI y UCIN *C. albicans* tuvo menos del 50% de los aislamientos y que en Oncología el 50% de los aislamientos fueron de *C. tropicalis*.

Gráfico 9. Proporción de aislamientos de las especies más frecuentes por servicio enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



En cuanto a la distribución por especie de acuerdo al sitio de muestra, como puede observarse en el gráfico 10, la especie más frecuentemente documentada en todos los sitios de muestra fue *C. albicans* excepto en sangre y punta de catéter en la que *C. parapsilosis* fue la más documentada. Adicionalmente, como puede verse en el gráfico 11, los únicos sitios de muestra en los que *C. albicans* tuvo más del 50% de los aislamientos fue tracto

gastrointestinal y respiratorio. En los demás, la sumatoria de las especies no *C. albicans* fueron la mayoría.

Gráfico 10. Frecuencia de aislamientos de las especies más frecuentes por sistemas entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

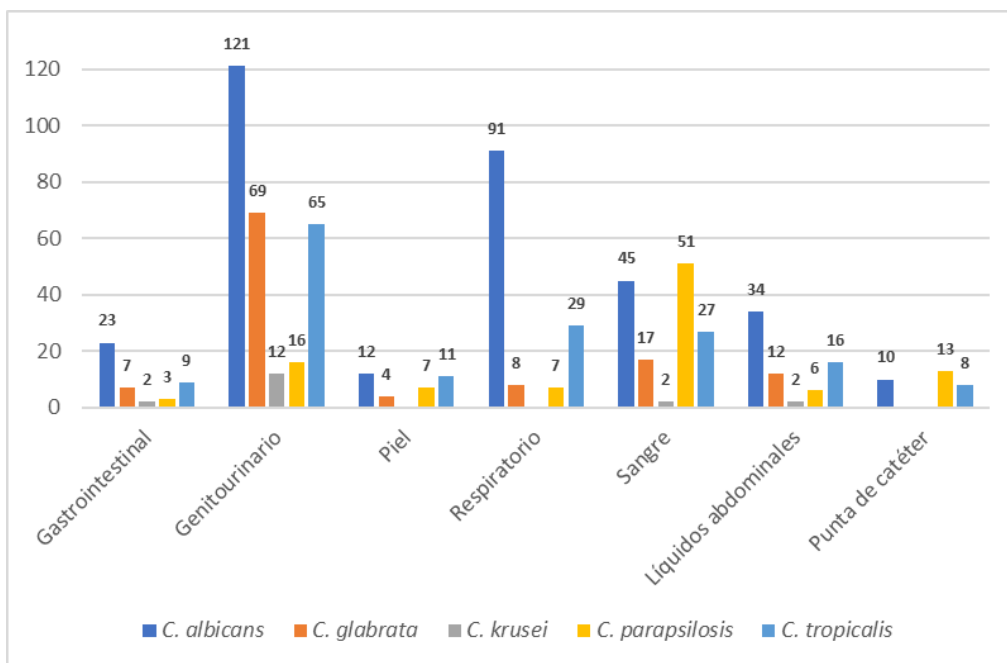
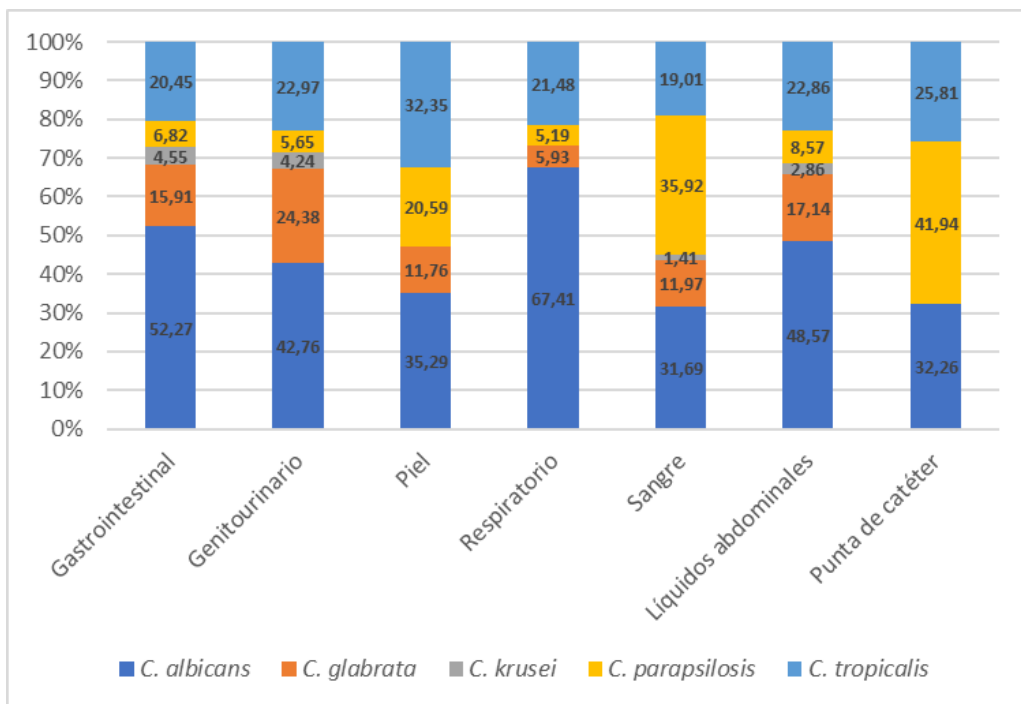


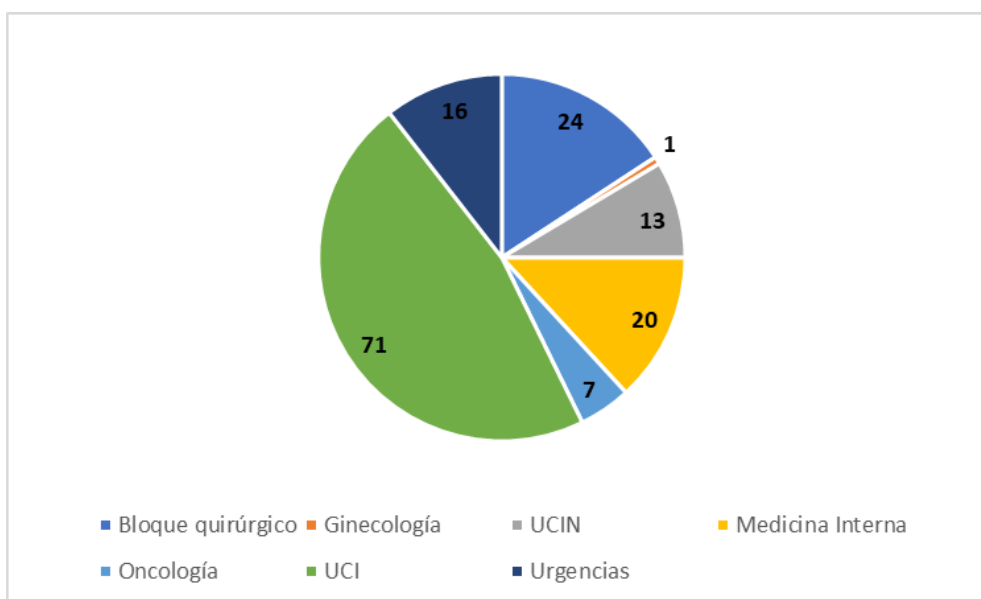
Gráfico 11. Proporción de aislamientos de las especies más frecuentes por sistemas entre 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Candidemias

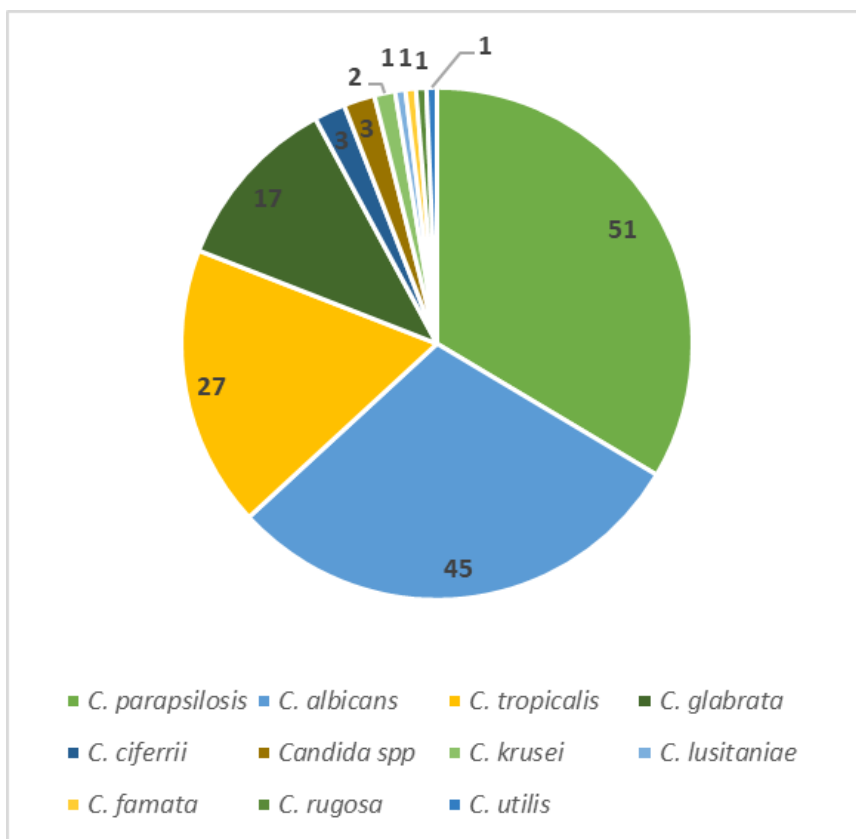
Los servicios en los que más aislamientos en sangre se observó fueron UCI, Bloque Quirúrgico y Medicina Interna (Ver gráfico 12).

Gráfico 12. Frecuencia de aislamientos en sangre de *Candida spp.* por servicio enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Tomando en consideración los aislamientos en sangre (de todos los servicios) se observó que las especies más frecuentes fueron: *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. glabrata* (Ver gráfico 13).

Gráfico 13. Frecuencia de aislamientos en sangre por especie entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Sensibilidad a los antifúngicos

En la tabla 2 se reporta la sensibilidad a los antifúngicos de las 5 especies más frecuentes llamando especialmente la atención la no sensibilidad a fluconazol en 39,9% de aislamientos de *C. parapsilosis*, la no sensibilidad a caspofungina en 17% de aislamientos de *C. krusei* y la no sensibilidad a voriconazol en el 30% de los aislamientos de *C. parapsilosis*.

Tabla 2. Sensibilidad a los antifúngicos de las 5 especies más frecuentes entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

	Fluconazol (n = 811*)		Caspofungina (n = 335*)		Voriconazol (n = 770*)	
	#	% de sensibles	#	% de sensibles	#	% de sensibles
<i>C. albicans</i>	344	92,44	144	97	323	97
<i>C. tropicalis</i>	173	95,38	70	98,5	169	97,6
<i>C. glabrata</i>	120	43,33	48	^	116	#
<i>C. parapsilosis</i>	103	61,17	59	100	102	70
<i>C. krusei</i>	18	+	6	83	17	100
Total	758		327		727	
* Corresponde al número de aislamientos con el dato de MIC disponible.						
+ Especie con resistencia intrínseca al fluconazol.						
^ Todos los datos estaban reportados con MIC < ó = 0.25.						
# No tiene punto de corte para la MIC según CLSI.						

Aislamientos en UCI

En cuanto al servicio UCI exclusivamente, los sitios de muestra en los que más aislamientos se observó fueron tracto genitourinario, sangre, tracto respiratorio, y líquidos abdominales (Ver gráfico 14). Las especies más frecuentes en orden descendente fueron *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* (Ver gráfico 15).

Gráfico 14. Frecuencia de aislamientos de *Candida spp.* en UCI por sistemas entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

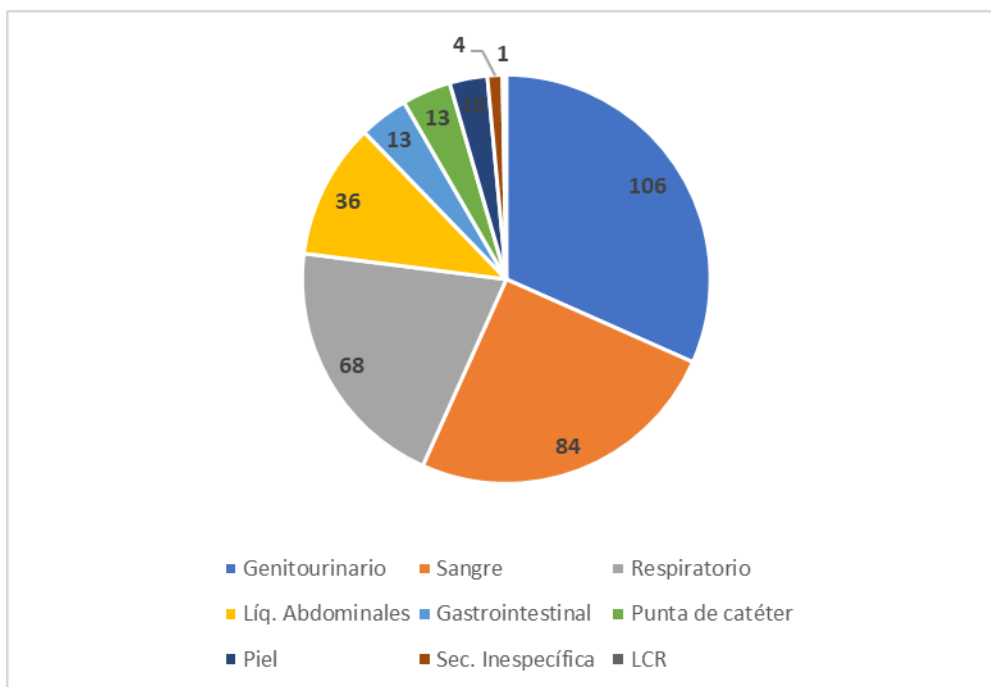
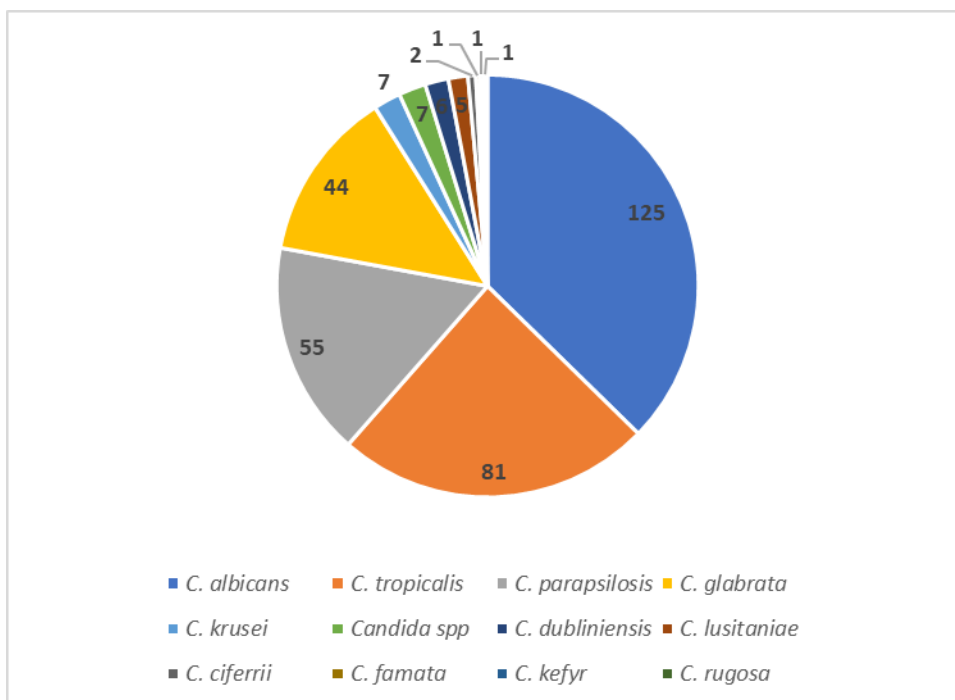


Gráfico 15. Frecuencia de aislamientos por especie en UCI entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Candidemia en UCI Vs Hospitalización

La distribución de los aislamientos en sangre fue 55.2% (84) en los servicios de UCI y 44.7% (68) en los servicios de Hospitalización.

Como puede notarse en la tabla 3, en el servicio UCI las especies más frecuente en sangre fue *C. parapsilosis*, *C. albicans* y *C. tropicalis* mientras que en salas de hospitalización fue *C. albicans*, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.

Tabla 3. Aislamientos en sangre en UCI Vs Hospitalización por especie entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

Especie	UCI		Hospitalización		Total	
	#	%	#	%	#	%
<i>C. parapsilosis</i>	37	72,55	14	27,45	51	100
<i>C. albicans</i>	21	46,67	24	53,33	45	100
<i>C. tropicalis</i>	12	44,44	15	55,56	27	100
<i>C. glabrata</i>	8	47,06	9	52,94	17	100
<i>C. ciferrii</i>	2	66,67	1	33,33	3	100
<i>C. krusei</i>	2	100,00	0	0,00	2	100
<i>C. lusitaniae</i>	1	100,00	0	0,00	1	100
<i>C. rugosa</i>	1	100,00	0	0,00	1	100
<i>Candida spp.</i>	0	0,00	3	100,00	3	100
<i>C. famata</i>	0	0,00	1	100,00	1	100
<i>C. utilis</i>	0	0,00	1	100,00	1	100
Total	84		68		152	

Es de resaltar, como se observa en la tabla 4, que el 56,7% de los aislamientos de *C. parapsilosis* en UCI fueron no sensibles a fluconazol. En salas de hospitalización también se observó un fenómeno similar con más del 50% de las *C. parapsilosis* no sensibles a fluconazol. Adicionalmente el 12,5% de los aislamientos en sangre de *C. albicans* en hospitalización fueron no sensibles (Ver tabla 5).

Tabla 4. Aislamientos en sangre sensibles Vs no sensibles a fluconazol en UCI entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

	Sensible		No sensibles		Total	
	#	%	#	%	#	%
<i>C. parapsilosis</i>	16	43,24	21	56,76	37	100
<i>C. albicans</i>	21	100,00	0	0,00	21	100
<i>C. tropicalis</i>	12	100,00	0	0,00	12	100
<i>C. glabrata</i>	3	37,50	5	62,50	8	100
Total	52		26		78	

Tabla 5. Aislamientos en sangre sensibles Vs no sensibles a fluconazol en hospitalización entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

	Sensibles		No sensibles		Total	
	#	%	#	%	#	%
<i>C. albicans</i>	21	87,50	3	12,50	24	100
<i>C. tropicalis</i>	14	93,33	1	6,67	15	100
<i>C. parapsilosis</i>	5	35,71	9	64,29	14	100
<i>C. glabrata</i>	5	55,56	4	44,44	9	100
Total	45		17		62	

En cuanto a la evolución de la frecuencia de aislamientos en sangre por especie en el tiempo en el servicio UCI, se observa en el gráfico 16 que a partir de 2012 *C. parapsilosis* ha tenido una frecuencia creciente (más evidente después de 2014). En cuanto a *C. albicans* la tendencia hasta 2012 también fue en aumento, también más evidente después de 2014, con una caída en 2016. En cuanto a los servicios de hospitalización, se observa en la gráfica 17 que *C. albicans* tuvo una tendencia creciente hasta 2015, y *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* hasta 2016. A partir de dichos años la tendencia ha sido en disminución.

Gráfico 16. Frecuencia de aislamientos en sangre de las especies más frecuentes en UCI por año entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.

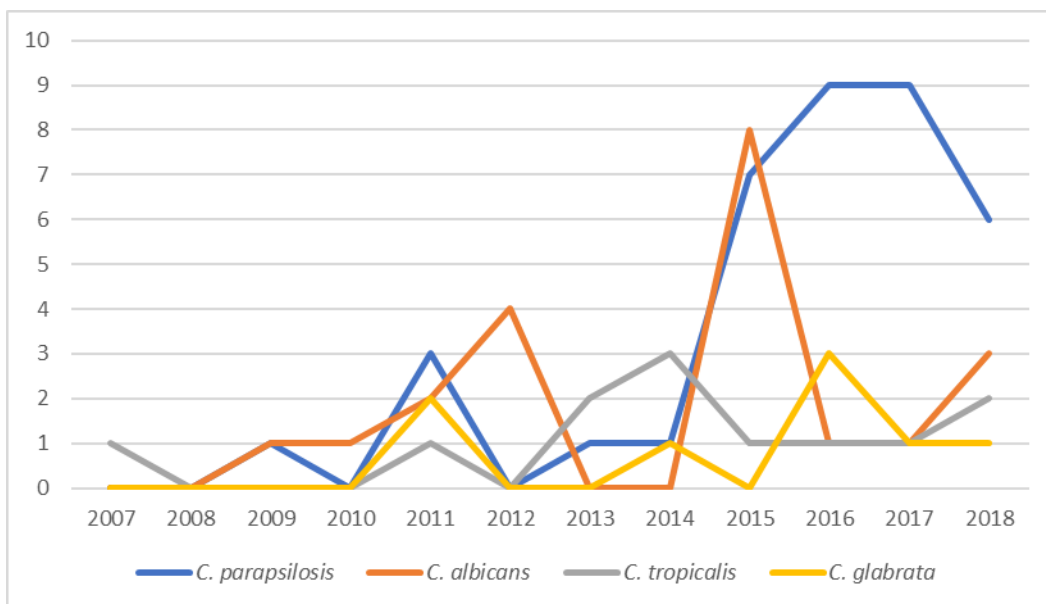
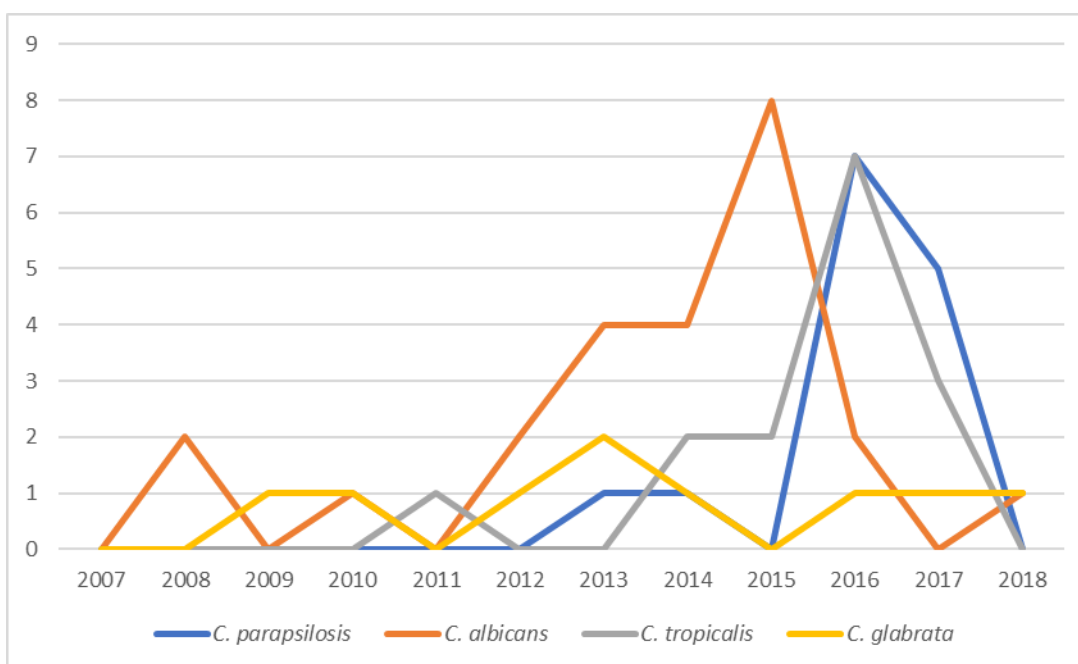


Gráfico 17. Frecuencia de aislamientos en sangre de las especies más frecuentes en hospitalización por año entre enero 1 de 2007 y junio 30 de 2018.



Al evaluar la relación de dependencia para la presencia o no de aislamientos en sangre en hospitalización y los de UCI, se realizó prueba de χ^2 . El resultado de la prueba fue 0,026 lo cual indica que las diferencias son estadísticamente significativas. La misma prueba se realizó para evaluar si hay diferencia entre la sensibilidad a fluconazol de las principales especies aisladas en hospitalización y las de UCI. El resultado del χ^2 fue 0,094, es decir en la sensibilidad a fluconazol en hospitalización versus UCI no hay diferencia estadísticamente significativa.

Consumo de antifúngicos

Los antifúngicos de uso sistémico utilizados en la institución en el período evaluado fueron fluconazol oral, fluconazol intravenoso, caspofungina, anidulafungina, anfotericina B, voriconazol oral y voriconazol intravenoso.

Con respecto a todo el período observado (01 de enero de 2012 hasta 30 de junio de 2018), para los servicios de UCI e Intermedios, el antifúngico de mayor consumo fue fluconazol IV con un consumo promedio de 0.094 y 0.031DDD/100camas-día respectivamente. Para salas de hospitalización y Hemato-oncología, fluconazol oral fue el antifúngico con el consumo promedio más alto con 0.021 y 0.429DDD/100camas-día respectivamente.

En las tablas 6 - 9 se detalla el promedio y la mediana del consumo de cada antifúngico para los servicios que se analizaron (UCI, Intermedios, Hospitalización y Hemato-oncología) por año desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.

Tabla 6. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio UCI desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.

DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de UCI																
	2012-2018		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio
Anfotericina B	0,014	0,021			0,024	0,026	0,006	0,013	0,027	0,031	0,012	0,018	0,003	0,019	0,013	0,019
Anidulafungina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,002	0,000	0,000
Caspofungina	0,000	0,005	0,000	0,008	0,000	0,000	0,000	0,006	0,002	0,003	0,001	0,007	0,001	0,005	0,003	0,004
Fluconazol oral	0,000	0,005	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,010	0,000	0,003	0,000	0,002	0,002	0,009	0,008	0,017
Fluconazol IV	0,072	0,094	0,096	0,122	0,165	0,171	0,008	0,048	0,112	0,123	0,029	0,034	0,037	0,070	0,091	0,090
Voriconazol Oral	0,000	0,003	0,000	0,019	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Voriconazol IV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 7. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de Intermedios desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.

DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de Intermedios																
	2012-2018		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio
Anfotericina B	0,004	0,017			0,000	0,004	0,000	0,009	0,012	0,028	0,018	0,028	0,000	0,006	0,024	0,033
Anidulafungina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Caspofungina	0,000	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,008	0,006	0,008	0,000	0,001	0,000	0,000
Fluconazol oral	0,000	0,012	0,000	0,000	0,002	0,005	0,009	0,014	0,006	0,021	0,007	0,011	0,000	0,019	0,013	0,018
Fluconazol IV	0,020	0,031	0,003	0,018	0,024	0,043	0,012	0,020	0,057	0,051	0,034	0,039	0,004	0,021	0,015	0,025
Voriconazol Oral	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Voriconazol IV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 8. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de hospitalización desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.

DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de hospitalización																
	2012-2018		2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018	
	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio
Anfotericina B	0,007	0,011			0,009	0,009	0,008	0,008	0,007	0,008	0,004	0,006	0,006	0,027	0,009	0,010
Anidulafungina	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Caspofungina	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,002	0,002	0,000	0,000	0,000
Fluconazol oral	0,013	0,021	0,001	0,003	0,013	0,016	0,020	0,019	0,018	0,017	0,013	0,013	0,061	0,010	0,016	0,012
Fluconazol IV	0,013	0,014	0,016	0,018	0,015	0,016	0,011	0,010	0,019	0,017	0,012	0,011	0,011	0,012	0,011	0,010
Voriconazol Oral	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Voriconazol IV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabla 9. DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de Hemato-Oncología desde enero 1 de 2012 hasta junio 30 de 2018.

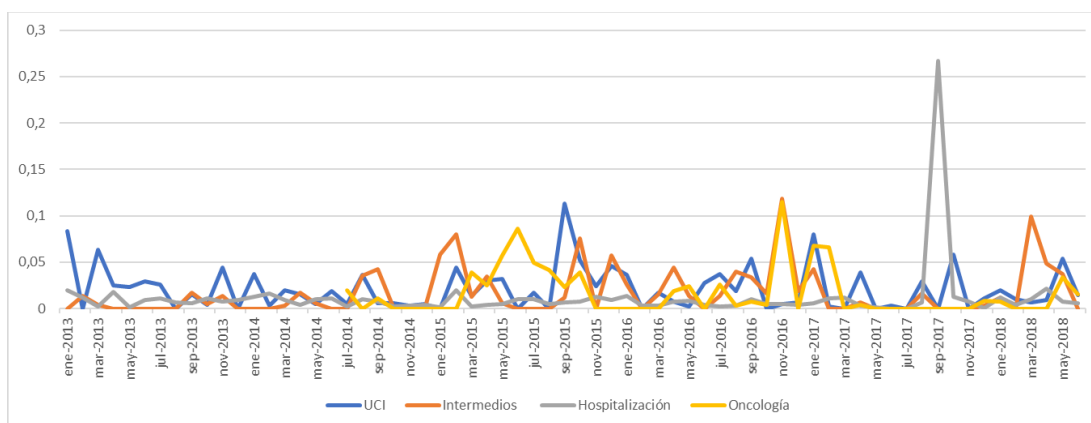
DDD/100camas-día por antifúngico en el servicio de Hemato-Oncología												
	2014-2018		2014		2015		2016		2017		2018	
	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio
Anfotericina B	0,001	0,016	0,000	0,005	0,032	0,030	0,004	0,016	0,000	0,012	0,004	0,010
Anidulafungina	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000
Caspofungina	0,000	0,009	0,000	0,008	0,020	0,018	0,000	0,010	0,000	0,004	0,000	0,001
Fluconazol oral	0,426	0,429	0,483	0,495	0,456	0,456	0,464	0,469	0,359	0,334	0,417	0,419
Fluconazol IV	0,000	0,009	0,000	0,000	0,000	0,017	0,000	0,008	0,000	0,011	0,000	0,004
Voriconazol Oral	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Voriconazol IV	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000

A continuación, se muestran las gráficas de consumo por servicios para cada antifúngico y el comportamiento en el tiempo mes a mes.

Para anfotericina B, se decidió no reportar el consumo del año 2012 ya que estuvo fuera del comportamiento usual (se observó que aparecían registradas por decenas por paciente el número de ampollas consumidas en ese año). En cuanto a los demás años, se destacan algunos picos de consumo que correspondieron a servicios diferentes. Por ejemplo, en 2013 hubo un pico en UCI en enero, en 2014 el pico se observó en septiembre

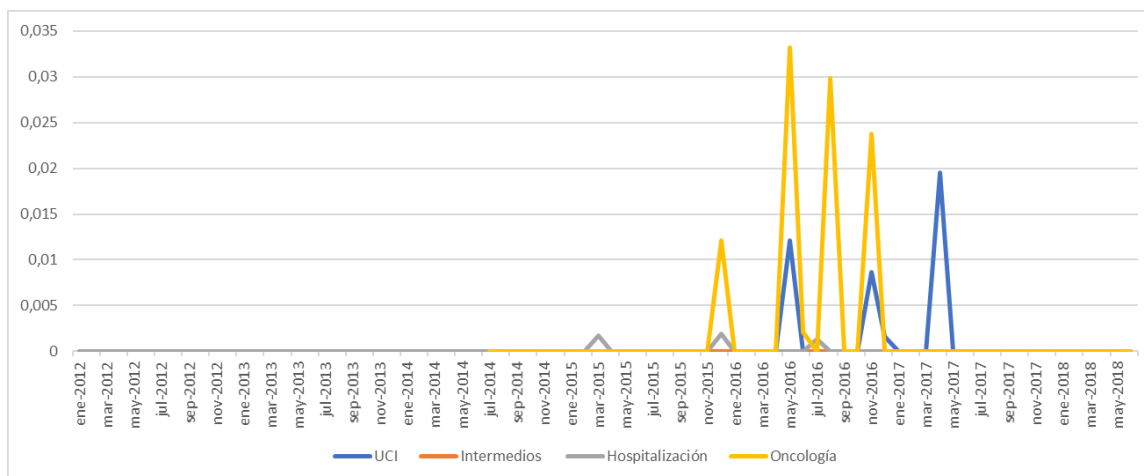
en UCIN, en 2015 se observó pico en septiembre en UCI, en 2016 se observó el mismo pico en UCIN y Oncología en septiembre, en 2017 hubo un único pico de consumo en salas de hospitalización en septiembre y en 2018 hubo un único pico en UCIN en marzo (Ver gráfico 18).

Gráfico 18. Consumo (DDD/100camas-día) de anfotericina B por servicios entre enero 1 de 2013 y junio 30 de 2018.



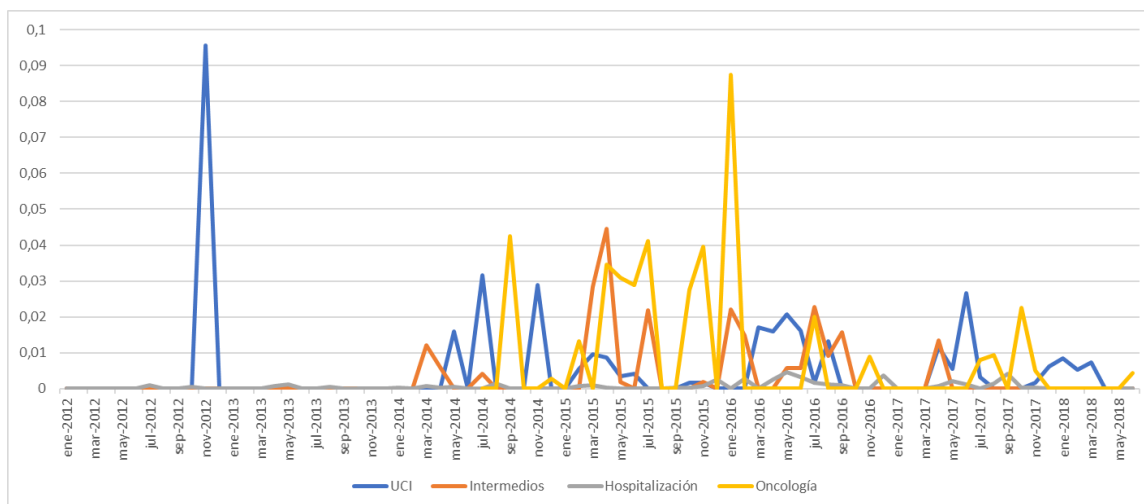
Solo se observó consumo de anidulafungina en el año 2016 en los servicios de Oncología y UCI siendo mayor en el primero. Posteriormente en 2017 hubo un único pico de consumo en abril correspondiente al servicio UCI (Ver gráfico 19).

Gráfico 19. Consumo (DDD/100camas-día) de anidulafungina por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.



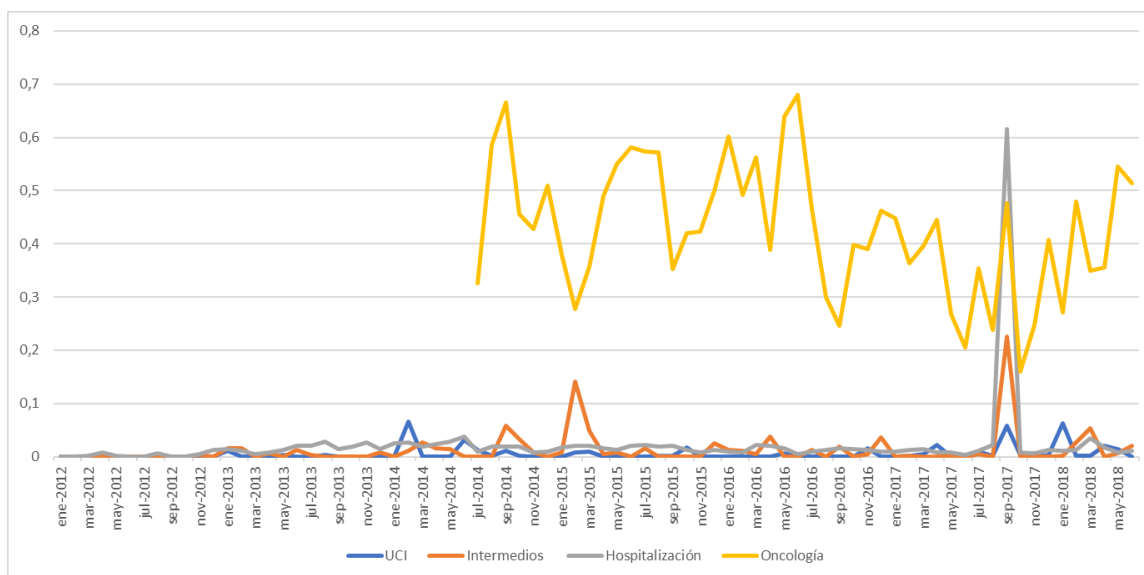
El consumo de caspofungina se observó principalmente a partir de marzo de 2014 y se dio por picos en diferentes servicios, excepto en salas de hospitalización donde el consumo fue más bajo que en los demás. Por ejemplo, en el año 2014 hubo 3 picos de consumo en UCI en mayo, julio y noviembre. En el 2015 hubo un pico en Intermedios en abril y en Oncología en julio y noviembre (Ver gráfico 20).

Gráfico 20. Consumo (DDD/100camas-día) de caspofungina por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.



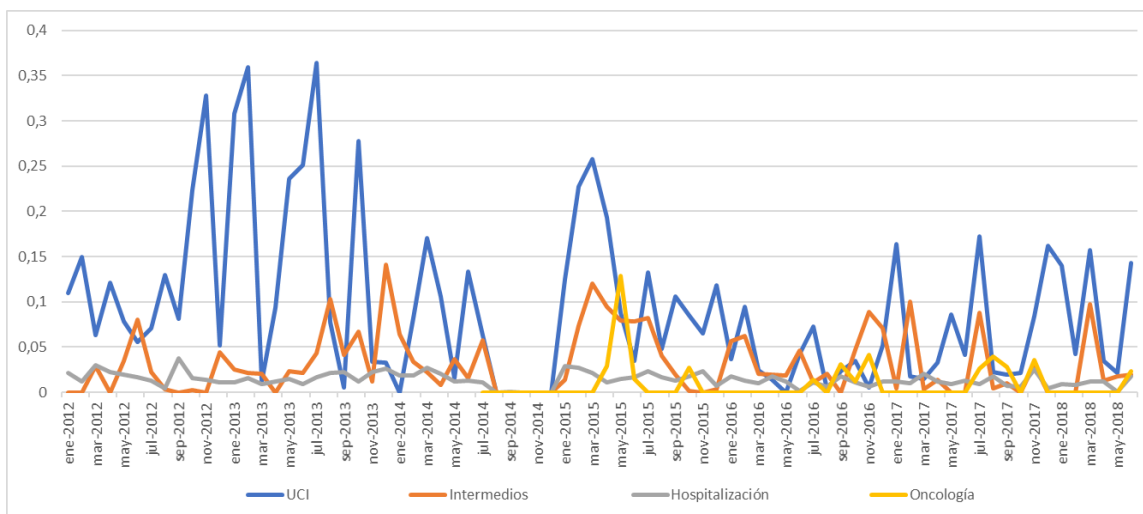
Para fluconazol oral, el consumo más alto fue en salas de Hemato-oncología desde que éste abrió sus puertas en Julio de 2014. Previo a ello, el servicio en el que más se usó fue salas de hospitalización (Ver gráfico 21).

Gráfico 21. Consumo (DDD/100camas-día) de fluconazol oral por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.



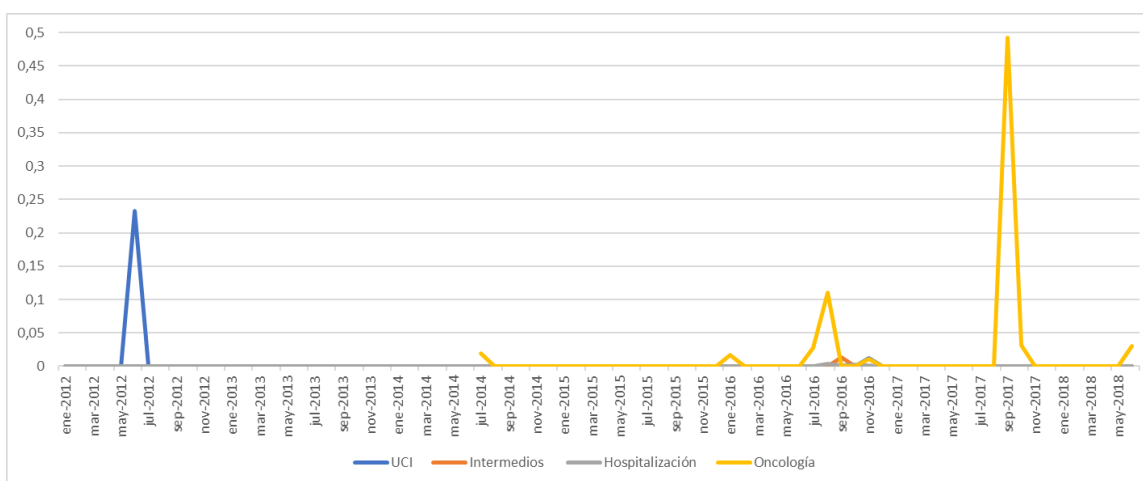
En cuanto al fluconazol IV, el servicio en el que más se utilizó fue UCI, excepto algunos picos (uno en Oncología en mayo de 2015, uno en UCI en noviembre y diciembre de 2016 y febrero de 2017). Con respecto a éste antifúngico, se menciona también que hubo muchos períodos en los que no hubo consumo en Oncología (Ver gráfico 22).

Gráfico 22. Consumo (DDD/100camas-día) de fluconazol IV por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.



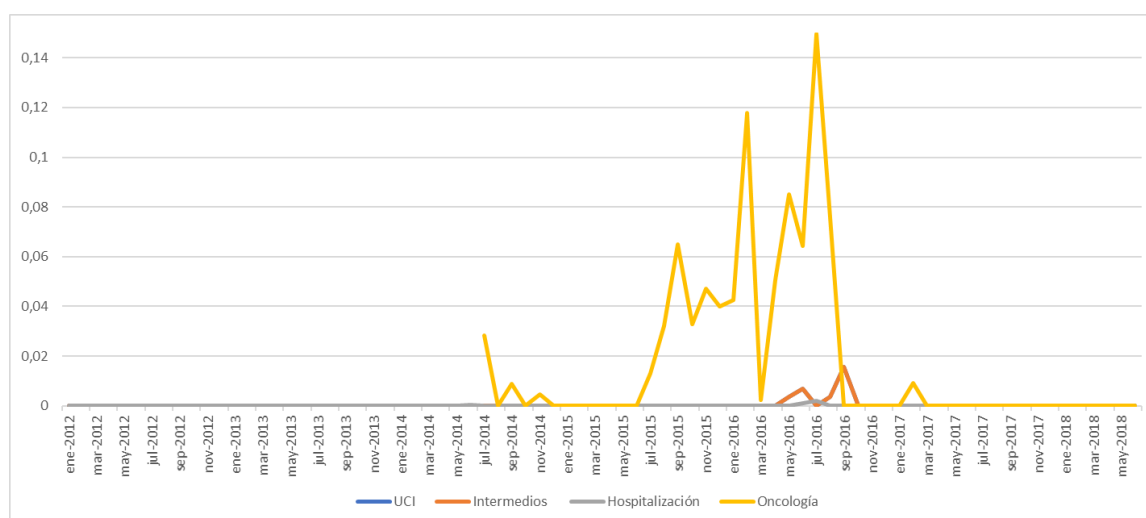
El voriconazol oral solo se observó con consumo en junio de 2012 en UCI y posteriormente en enero y agosto de 2016 y septiembre de 2017 en Oncología (Ver gráfico 23).

Gráfico 23. Consumo (DDD/100camas-día) de voriconazol oral por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.



En cuanto al voriconazol intravenoso se observó un consumo creciente entre julio de 2015 y julio de 2016. A partir de allí hasta el final del período observado, solo se reportó consumo en febrero de 2017 (Ver gráfico 24).

Gráfico 24. Consumo (DDD/100camas-día) de voriconazol IV por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.



Correlación entre consumo de antifúngicos y aislamientos de *Candida spp.*

Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre el consumo de fluconazol intravenoso en Cuidados Intermedios y el número de aislamientos de *C. parapsilosis* sensibles a fluconazol en el mismo servicio. También se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el consumo de fluconazol oral en UCI y el número de aislamientos de *C. parapsilosis* sensibles a fluconazol en el mismo servicio (Ver tablas 10 - 15).

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el consumo de antifúngicos (fluconazol intravenoso, fluconazol oral y caspofungina) y la proporción de aislamientos de *C. albicans* y especies no *C. albicans* por servicios en el período del estudio (Ver tabla 16).

Tabla 10. Correlación de Spearman entre los aislamientos de *C. albicans* (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	<i>C. albicans</i> sensibles				<i>C. albicans</i> no sensibles			
		UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización	UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	,072	-,022	,463	,120				-,049
	Sig. (bilateral)	,552	,870	,111	,307				,680
	N	71	59	13	74	71	59	13	74
Fluconazol Oral	Coefficiente de correlación	-,126	-,170	,270	,187		,172		,063
	Sig. (bilateral)	,514	,314	,063	,113		,310		,595
	N	29	37	48	73	29	37	48	73

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 11. Correlación de Spearman entre los aislamientos de *C. parapsilosis* (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	<i>C. parapsilosis</i> sensibles				<i>C. parapsilosis</i> no sensibles			
		UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización	UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	,141	,353**	-,154	,055	,000	-,132		,016
	Sig. (bilateral)	,241	,006	,615	,640	,999	,318		,892
	N	71	59	13	74	71	59	13	74
Fluconazol Oral	Coefficiente de correlación	-,407*	,011	-,121	,099	,060	,022		-,018
	Sig. (bilateral)	,028	,948	,412	,403	,757	,895		,880
	N	29	37	48	73	29	37	48	73

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 12. Correlación de Spearman entre los aislamientos de *C. tropicalis* (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	<i>C. tropicalis</i> sensibles				<i>C. tropicalis</i> no sensibles			
		UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización	UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	,061	,135	,253	,021	,175			,111
	Sig. (bilateral)	,614	,309	,404	,858	,144			,348
	N	71	59	13	74	71	59	13	74
Fluconazol Oral	Coefficiente de correlación	,006	,104	-,048	,029	,023			-,010
	Sig. (bilateral)	,976	,541	,744	,806	,907			,934
	N	29	37	48	73	29	37	48	73

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 13. Correlación de Spearman entre los aislamientos de *C. krusei* en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	<i>C. krusei</i>			
		UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	,021			,007
	Sig. (bilateral)	,863			,953
	N	71	59	13	74
Fluconazol Oral	Coefficiente de correlación	-,211			-,012
	Sig. (bilateral)	,271			,921
	N	29	37	48	73

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 14. Correlación de Spearman entre los aislamientos de *C. glabrata* (sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	<i>C. glabrata</i> sensibles				<i>C. glabrata</i> no sensibles			
		UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización	UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	,076	,137		-,025	-,047	,039		,107
	Sig. (bilateral)	,531	,299		,833	,696	,772		,362
	N	71	59	13	74	71	59	13	74
Fluconazol Oral	Coefficiente de correlación	-,193			,010	,299		-,068	,013
	Sig. (bilateral)	,316			,935	,115		,644	,912
	N	29	37	48	73	29	37	48	73

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 15. Correlación de Spearman entre los aislamientos de otras *Candida spp.* (Sensible o no sensible a fluconazol) en cada servicio y el consumo de fluconazol (oral o IV) para el mismo servicio entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	Otras <i>Candida spp.</i> sensibles				Otras <i>Candida spp.</i> no sensibles			
		UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización	UCI	Intermedios	Oncología	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	-,210	,145	-,386	-,037	,152	,100		,039
	Sig. (bilateral)	,080	,273	,193	,756	,207	,450		,741
	N	71	59	13	74	71	59	13	74
Fluconazol Oral	Coefficiente de correlación	-,033	,016	,058	,089		-,047		,060
	Sig. (bilateral)	,867	,927	,696	,455		,783		,616
	N	29	37	48	73	29	37	48	73

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral); ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 16. Correlación de Spearman entre consumo de antifúngicos y proporción de aislamientos de *C. albicans* Vs No *C. albicans* por servicios entre enero 1 de 2012 y junio 30 de 2018.

Medicamento	Correlación	Proporciones de aislamientos por servicio							
		<i>C. albicans</i>	No <i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	No <i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	No <i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	No <i>C. albicans</i>
		UCI	UCI	Intermedios	Intermedios	Oncología	Oncología	Hospitalización	Hospitalización
Fluconazol IV	Coefficiente de correlación	-,017	-,074	-,247	-,052			,008	-,094
	Sig. (bilateral)	,912	,585	,555	,836			,955	,480
	N	47	57	8	18	1	5	59	59
Fluconazol oral	Coefficiente de correlación	,305	,225	,098	,258			,048	-,081
	Sig. (bilateral)	,250	,303	,854	,443			,714	,534
	N	16	23	6	11	3	6	61	61
Caspofungina	Coefficiente de correlación	-,117	,096	-,866	-,548			-,287	,262
	Sig. (bilateral)	,677	,670	,058	,127			,132	,178
	N	15	22	5	9	3	5	29	28

DISCUSIÓN

Ecología fúngica:

En Colombia no se ha publicado una revisión de la ecología de *Candida spp.* que incluya muestra sanguíneas y no sanguíneas, ni que incluya servicios UCI y no UCI. En la revisión bibliográfica se encontraron estudios descriptivos de ecología de *Candida spp.* de otros países para comparar los resultados con el presente trabajo. Este estudio es de vital importancia ya que conocer la epidemiología local permite prescribir de manera más acertada una terapia empírica mientras se esperan reportes microbiológicos en pacientes que potencialmente tienen varias comorbilidades y/o se encuentran en condición críticamente enferma por lo que se requieren estrategias que podrían favorecer mejores desenlaces.

Aquí se describió la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* en un hospital de tercer nivel desde enero de 2007 hasta junio de 2018, el consumo de antifúngicos en la misma institución desde enero de 2012 hasta junio de 2018, y la asociación entre la epidemiología de los aislamientos y el consumo de antifúngicos durante el período que se pudo estudiar del consumo de antifúngicos.

Descripción general de la ecología de *Candida spp.*

En un estudio publicado en 2018 y realizado en un hospital universitario de 186 camas de Beirut (Líbano), con una ocupación promedio del 70 – 80%, en el que se estudiaron 1377 aislamientos de *Candida spp.* desde Enero de 2010 hasta Diciembre de

2015, con exclusión de los aislamientos de materia fecal e inclusión de pediatría (este servicio sólo aportó el 6% de todos los cultivos positivos analizados), se reportó que la mayoría de los aislamientos del hongo se registraron en salas de Medicina Interna (49%), seguido de UCI (30%), Cirugía (6%), Hemato-Oncología (6%) y Gineco-Obstetricia (4%)(Awad et al., 2018). Adicionalmente se reportó que la mayoría de los aislamientos fueron en orina (48%), seguido de tracto respiratorio (37%) y en sangre solo se reportó el 2%(Awad et al., 2018).

En este trabajo se encontró que la mayoría de los aislamientos fueron en UCI (35.6%, y asciende hasta el 41.2% si se suman los aislamientos de UCIN), seguido de Medicina Interna, Urgencias, Bloque quirúrgico, Gineco-Obstetricia y Hemato-oncología. También se observó que la mayoría de los aislamientos fueron en orina (36.7%), pero con una proporción mucho mayor de aislamientos en sangre (18.7%) y los aislamientos del tracto respiratorio están en tercera posición (17.8%). Se plantea hipotéticamente que las diferencias en los resultados podrían darse por distintos números de camas de UCI, distinta ocupación y/o giro-cama, factores de riesgo diferentes de los pacientes, toma más frecuente de urocultivo y cultivo de secreción orotraqueal, y distinta adherencia a lavado e higiene de manos por parte del personal de salud.

Frecuencia y distribución por especie y por servicio de los aislamientos

En el estudio libanés, se reportó que *C. albicans* fue la especie más frecuente en el 76% de los aislamientos, seguido de *C. glabrata* en el 14%, *C. famata* y *C. kefyr* con el

2%, y *C. krusei* y *C. parapsilosis* con el 1% (Awad et al., 2018). Otro trabajo realizado en Italia, con datos de abril de 2003 a abril de 2006 consistentes en 472 aislamientos *Candida spp.* (incluyendo los de materia fecal) de salas de Neumología, Hemato-Oncología y UCI, reportó que *C. albicans* fue la especie de mayor porcentaje con 72.7%, seguido *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* con porcentajes de 12.9%, 4.7%, 4.4% y 3.2% respectivamente (Fadda, Podda, Pisano, Deplano, & Cosentino, 2008). Un estudio más, realizado con datos de 1062 aislamientos recolectados en un período de 6 meses entre 2008 y 2009 en 17 centros (15 de Alemania y 2 de Austria) reportó que el 54% de los aislamientos eran de *C. albicans* seguido por el 22% de *C. glabrata*, 6% de *C. parapsilosis*, 5.7% de *C. tropicalis* y 4.3% de *C. krusei* (Schmalreck et al., 2012).

En este estudio, se observó que el grupo de las especies diferentes a *C. albicans* fue la de mayor proporción en este trabajo. *C. albicans* fue la más frecuente, pero le correspondieron el 42.4% de los aislamientos, seguida de *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*.

Con respecto a la distribución por servicios, en el estudio libanés encontraron que en UCI, Medicina Interna, Gineco-Obstetricia, Hemato-Oncología y Cirugía el 76.3%, 73.9%, 91.4%, 74.6% y 70.8% respectivamente de los aislamientos correspondieron a *C. albicans* (Awad et al., 2018). Adicionalmente la única especie que aislaron en Gineco-Obstetricia fue *C. glabrata* (Awad et al., 2018)

En este trabajo, los porcentajes correspondientes a aislamientos de *C. albicans* en los mismos servicios fue 37%, 49.7%, 63.6%, 27.2% y 49.5%. Es decir, lo predominante fue que las especies diferentes a *C. albicans* fueran las de mayor proporción excepto para Gineco-Obstetricia. Además, en dicho servicio no sólo se observaron aislamientos de *C. glabrata* sino también de otras especies como *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* y *C. krusei*.

Con respecto al porcentaje de aislamientos de *C. albicans* en la UCI, en un estudio realizado en Colombia con datos de aislamientos de *Candida spp.* de enero de 2010 a diciembre de 2013 provenientes de diferentes UCI de 20 instituciones de salud de tercer nivel (incluido el Hospital Universitario San Jorge de Pereira), se encontró que en dicho período el porcentaje de *C. albicans* estuvo entre el 44.5% - 54% (Motoa et al., 2017) lo cual es mayor que lo observado en éste trabajo (37.3%).

Para explicar las diferencias, en cuanto a frecuencia y distribución de aislamientos, entre los reportes de éste trabajo con los descritos nacional e internacionalmente se plantea que el consumo de antifúngicos es un posible factor asociado. No obstante, no es posible concluirlo de manera precisa ya que otros trabajos no tienen reporte del consumo de fluconazol y los que lo han hecho tienen otros indicadores de consumo (Ejemplo DDD/1000 días-hospitalización). Inicialmente se plantea que el número de camas de hemato-oncología de la institución pudo influir en que en éste trabajo el porcentaje de aislamientos con respecto al total fuese más bajo al compararlo con otros, además hubo períodos en los que la ocupación fue hasta del 63%. También, este servicio es el de más alto consumo de fluconazol oral.

En cuanto al incremento progresivo en el número de aislamientos hasta el 2015, cabe mencionar que el número de camas hospitalarias disponibles también fue en aumento y que la institución ha contado progresivamente con una mayor cantidad de subespecialidades y personal en entrenamiento (internos de 2 universidades diferentes y residentes de diferentes postgrados médico quirúrgicos tanto de la ciudad como provenientes de otras partes). A partir del año 2015 en adelante, los aislamientos de *Candida spp.* han tenido tendencia a la disminución. A ese respecto debe mencionarse que, a partir de ese año, ha habido presencia activa de la sub-especialidad de infectología en la institución, lo cual pudo haber influido tanto en la decisión de toma oportuna de cultivos como en el énfasis en medidas de asepsia y antisepsia generales. También es de conocimiento público que el país, en los últimos años, en el sector salud y en otros, ha enfrentado diferentes crisis económicas que han limitado los recursos de las instituciones públicas y por ende los insumos necesarios para diferentes procesos (incluyendo toma y procesamiento de cultivos) lo cual pudo haber impactado en el número de aislamientos. Otra razón por la que pudieron haber disminuido los aislamientos es el énfasis en revisiones académicas sobre procedimientos invasivos.

Sensibilidad a antifúngicos (Población general)

En el estudio de Schmalreck y colaboradores realizado en Alemania y Austria, se reportó el porcentaje de aislamientos de cada especie de acuerdo al valor de la MIC de lo cual se extrae que la sensibilidad a fluconazol según CLSI de *C. albicans* fue 74.5%, *C. glabrata* 11.4%, *C. parapsilosis* 28.1% y *C. tropicalis* 32.8%. En cuanto a la sensibilidad

a caspofungina se observó que para *C. albicans* fue 94.8%, *C. parapsilosis* 96.9%, *C. tropicalis* 85.3%, *C. krusei* 84.8% y el 97.9% de los aislamientos de *C. glabrata* tenían MIC para caspofungina $\leq 0.25\text{mg/L}$. Con respecto a la sensibilidad a voriconazol para *C. albicans* fue 81.9%, *C. parapsilosis* 71.9%, *C. tropicalis* 16.4% y *C. krusei* 23.9% (Schmalreck et al., 2012).

En el presente trabajo, en comparación con el que fue mencionado en el anterior párrafo, la sensibilidad a fluconazol para las especies más frecuentes fue mayor, la sensibilidad a caspofungina fue similar en las especies *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. krusei*, mientras que para *C. tropicalis* la sensibilidad a caspofungina observada en éste trabajo fue superior. En cuanto a la sensibilidad a voriconazol la sensibilidad en éste trabajo fue notablemente superior en las especies más frecuentes. Debe recordarse que para *C. glabrata* todos los reportes tenían MIC para caspofungina $\leq 0.25\text{mg/L}$ por lo que no pudo establecerse el porcentaje de aislamientos sensibles y para el mismo germen el CLSI no tiene punto de corte de MIC para definir sensibilidad a voriconazol.

Una limitación para comparar los resultados con más certeza es que este estudio se realizó con datos de una sola institución, con aislamientos de un período de 11 años y que se desconoce cómo fue el consumo de antifúngicos en los lugares donde se realizaron los demás estudios. Además, desconocemos cuántos de esos centros tienen programas de trasplante lo cual afectaría el consumo de antifúngicos.

Una posible hipótesis para explicar las diferencias con respecto al presente trabajo es que quizás el consumo de fluconazol en el Hospital Universitario San Jorge sea menor (por tener una menor cantidad de camas de Hemato-Oncología o por que los pacientes con patologías hemato-oncológicas de la ciudad y periferia están centralizados en instituciones dedicadas exclusivamente para éste tipo de pacientes). Adicionalmente, con respecto al consumo de voriconazol, en nuestro medio se ve limitado por el alto costo del medicamento y nuevamente, es un medicamento de elección para infecciones que ocurren con mayor probabilidad en pacientes hemato-oncológicos centralizados en otras instituciones.

Teniendo entendido que la literatura reporta que la candidiasis invasiva tiene alta mortalidad y que el tratamiento muchas veces se inicia de manera tardía, éste trabajo permite preguntarse cuál fue el tratamiento empleado para los pacientes con aislamientos, si el tratamiento empleado estuvo acorde al perfil de sensibilidad de la especie aislada, si el tratamiento fue oportuno y cuál fue el desenlace de los pacientes que recibieron el tratamiento óptimo comparados con los que no lo recibieron de tal manera.

Aislamientos en la UCI

En un estudio realizado con 3577 aislamientos de *Candida spp.* de 2007 a 2016 en una UCI de 26 camas en un hospital con 1979 camas de Francia reportaron que los porcentajes por sitio de muestra fueron 32% respiratorio, 24.8% digestivo, 14.7% urinario y 8.1% de sitios estériles (Sasso et al., 2017). En el estudio realizado en Colombia por Motoa y colaboradores, reportaron que los aislamientos en la UCI estuvieron distribuidos

porcentualmente de la siguiente manera: 32% en sangre, 30.1% en orina, 9.7% de tracto respiratorio y 6.8% de líquidos abdominales (Motoa et al., 2017).

La distribución por sitio de muestra en UCI en éste trabajo fue 31.6% en genitourinario, 25% en sangre, 20.3% en el sistema respiratorio y 10.7% en líquidos abdominales.

También se reportó en el estudio francés mencionado que las especies no *albicans* aisladas fueron *C. glabrata* 14.9%, *C. parapsilosis* 5.3%, *C. tropicalis* 9% y *C. krusei* 5.4% (Sasso et al., 2017). Mientras que en el estudio de Motoa y colaboradores reportaron que las *C. no albicans* más prevalentes en la UCI fueron *C. tropicalis* 20%, *C. parapsilosis* 14.7%, *C. glabrata* 7.5% y *C. krusei* tuvo el 1.4% (Motoa et al., 2017).

En este trabajo, las especies diferentes a *C. albicans* tuvieron los siguientes porcentajes: *C. tropicalis* 24%, *C. parapsilosis* 16.4%, *C. glabrata* 13.1% y *C. krusei* 2% lo cual implica que las especies no *albicans* aportaron más del 50% de los aislamientos en la UCI lo cual es diferente a lo observado en el estudio francés, pero está acorde con lo reportado por Motoa y colaboradores en Colombia, excepto porque los porcentajes de cada especie en este trabajo fueron mayores.

En cuanto a la sensibilidad a fluconazol, en el estudio francés reportaron los porcentajes de aislamientos no sensibles por año de los cuales destacamos los más altos:

C. albicans 7.7%, *C. glabrata* 100%, *C. parapsilosis* 40% y *C. tropicalis* 28.6%. Por otra parte, en el estudio de Motoa y colaboradores, se reportó que los porcentajes de aislamientos no sensibles en UCI fueron: *C. albicans* 3%, *C. tropicalis* 3.8%, *C. glabrata* 100% y *C. parapsilosis* 28.3%. En este trabajo, en la UCI, dichos porcentajes fueron: *C. albicans* 5.6%, *C. tropicalis* 2.47%, *C. glabrata* 43.1% y *C. parapsilosis* 45.4%.

Los resultados con respecto a los aislamientos en la UCI y la sensibilidad a fluconazol de los mismos pueden ser diferentes a los de otros trabajos, nacionales e internacionales, ya que éste trabajo fue realizado con datos de una sola institución, con población proveniente de una zona geográfica más limitada, con factores de riesgo que podrían ser diferentes, con exposición a antifúngicos que podría ser diferente, con condiciones socioeconómicas diferentes (que a veces implican disponibilidad limitada de ciertos fármacos), además a partir del año 2015 la ubicación y las instalaciones de la UCI fueron completamente nuevas.

Éste trabajo permite preguntarse cuáles son los factores de riesgo para que los pacientes desarrollen colonización y/o infección en la UCI del Hospital Universitario San Jorge, especialmente factores de riesgo para que desarrollen candidemia en la institución.

Candidemia

En este trabajo se encontraron proporciones diferentes de candidemias en UCI y hospitalización con respecto a otros trabajos. Por ejemplo, en el estudio francés de Sasso y

colaboradores, se menciona que los aislamientos de *Candida spp.* de la UCI correspondieron al 18.7% de las candidemias totales (Sasso et al., 2017). En ese mismo orden, en un estudio realizado en Costa Rica con 136 aislamientos entre Enero de 2007 y Diciembre de 2010 de *Candida spp.* se reportó que 8% de los aislamientos fueron en UCI (Villalobos-Vindas, 2016) y en el estudio FUNGEMYCA realizado en España en el que se incluyeron 1348 aislamientos de *Candida spp.* recolectados entre Enero de 2009 y Enero de 2010, se encontró que aproximadamente el 34% de los aislamientos fueron en UCI (Peman et al., 2012) mientras que en el presente trabajo las candidemias en UCI correspondieron al 55.26% de las totales.

En cuanto a la distribución por especies, los reportes son muy variados. Por ejemplo, el porcentaje de *C. albicans* varía entre el 38 y 70%, *C. glabrata* entre el 8 y 29%, *C. parapsilosis* entre el 3.7 y 21% y *C. tropicalis* entre el 3 y 13%. Lo cierto es que 5 especies identificadas son las responsables de más del 90% de los casos en la mayoría de los estudios (Guinea, 2014) igual que en el presente trabajo.

En el estudio de Sasso la distribución por especie de candidemia en UCI versus No UCI fue *C. albicans* 62% versus 50%, *C. glabrata* 11.3% versus 19%, *C. parapsilosis* 9.4% versus 14%, *C. tropicalis* 5.7% versus 6% (Guinea, 2014). En el estudio FUNGEMYCA la distribución UCI versus No UCI para *C. albicans* fue 48% versus 42%, *C. glabrata* 9.4% versus 12.6%, *C. parapsilosis* 26.5% versus 26.6%, *C. tropicalis* 8.6% versus 8% (Peman et al., 2012). En Colombia se realizó un estudio con datos de fungemia de 27 hospitales de

referencia del país (incluyó datos de todos los servicios incluyendo UCI pediátrica y neonatal). En dicho estudio el 86.7% (1622) fueron aislamientos de *Candida spp.* Se encontró que la proporción de casos de fungemia en UCI versus No UCI por *C. albicans* fue 47.5% Vs 54.1%. En ambos servicios las especies en orden de frecuencia fueron *C. parapsilosis* y luego *C. tropicalis* mientras que *C. glabrata* ocupó el 8 lugar, además no hubo diferencias en las proporciones entre UCI versus No UCI (Cortes et al., 2011). En el presente trabajo, las proporciones entre UCI versus No UCI fueron *C. albicans* 25% versus 35%, *C. parapsilosis* 44% versus 20%, *C. tropicalis* 14.2% versus 22%, *C. glabrata* 9.5% versus 13.2% con diferencias estadísticamente significativas.

Adicionalmente, hay un estudio realizado por Cortés y colaboradores el cual fue publicado en 2013 en el cual analizaron 382 aislamientos de *Candida spp.* en las UCI de 7 instituciones colombianas de tercer y cuarto nivel recolectados en el período entre enero de 2004 y diciembre de 2008. Allí documentaron que las distribuciones por especie fueron para *C. albicans* entre 44% a 68%, *C. parapsilosis* entre el 10% y 24%, *C. tropicalis* entre el 10% y 37% y *C. glabrata* entre el 2.7% y 12% (Cortes et al., 2013) dejando notar la diferencia con respecto al presente trabajo especialmente en el porcentaje de *C. parapsilosis* y *C. albicans*.

Las diferencias en cuanto a la distribución de las candidemias por servicios y por especie de los trabajos referenciados con respecto a éste podrían estar explicadas gracias a características propias de la población de la que se obtuvieron los aislamientos como por

ejemplo distintos tipos de alteración inmunológica (¿innata, adaptativa?), cantidades distintas de pacientes en salas de hospitalización o UCI con accesos venosos centrales, con nutrición parenteral, con presencia de sondas uretrales, adherencia a higiene de manos heterogénea, comorbilidades de los pacientes (¿diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, cirugía abdominal?). Por otra parte, el hecho de que se observaran en este trabajo las mismas 5 especies más frecuentes de otros trabajos refuerza que son las de más potencial patogénico como lo refiere la literatura (Arendrup, 2013).

Se resalta que *C. parapsilosis* se haya observado como la especie más frecuente de candidemia en UCI lo cual podría estar explicado porque éste germen no requiere colonización previa para causar infección, es transmitido horizontalmente por las manos de los profesionales de la salud (de hecho, es uno de los hongos más frecuentemente aislados del espacio subungueal de manos humanas), tiene afinidad por dispositivos intravasculares, se le favorece la formación de biopelículas si se utilizan soluciones con dextrosa y la probabilidad de infección se incrementa con el tiempo de uso del catéter o terapia antibiótica prolongada (factores comúnmente presentes en los pacientes críticos) (Trofa, Gácsér, & Nosanchuk, 2008; van Asbeck, Clemons, & Stevens, 2009). Además, como se mencionó antes, la crisis económica de los últimos años ha hecho que en algunas épocas insumos como clorhexidina y alcohol glicerinado escaseen en la institución afectándose de manera directa la calidad de la higiene y lavado de manos.

Consumo de antifúngicos:

Este trabajo permitió conocer el consumo de antifúngicos por servicios en el Hospital Universitario durante un período de 72 meses. La comparación de los resultados de este estudio con otros trabajos internacionales fue limitada ya que en ellos se emplean otros indicadores de consumo como DDD/10000 hospitalizaciones-día (Mencarini et al., 2018) y hay otros en los que se documentó únicamente el número de prescripciones (Olaechea-Astigarraga et al., 2012). No se encontró estudios locales con reportes de consumo de antifúngicos para hacer comparaciones.

Éste es el primer trabajo a nivel local y probablemente a nivel nacional que reporta, por servicios, el consumo de antifúngicos y que además lo hace siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de expresar dicho consumo en DDD/100camas-día.

Internacionalmente, en el estudio libanés ya mencionado, se documentó que, en UCI, salas de hemato-oncología y de medicina interna el consumo de azoles fue de 3.3, 14.6 y 3.9DDD/100pacientes-día (Awad et al., 2018) respectivamente lo cual es muy superior a lo reportado en este trabajo. En los demás antifúngicos, el consumo tuvo un comportamiento superior al reportado en este trabajo. También, en un estudio con datos de 53 hospitales de Cataluña (Fondevilla et al., 2016), se documentó que el consumo de fluconazol en un período de 6 años fue de 10.6 y 1.95DDD/100pacientes-día para los

servicios de UCI y salas de hospitalización general lo cual también es superior a lo reportado en este trabajo.

Las diferencias entre este trabajo con los reportes internacionales de consumo de antifúngicos se explican por la indicación de profilaxis con fluconazol de forma exclusiva al grupo de pacientes hematológicos programados para quimioterapia. No se encuentra indicada en nuestra institución profilaxis con azoles para pacientes quirúrgicos, tampoco se encuentra indicada la profilaxis con voriconazol para pacientes con leucemia mieloide aguda. En la institución tampoco hay programa de trasplante de órgano sólido ni de médula por lo que no hay pacientes con esta condición a quienes aplique la indicación de azoles.

El aumento del consumo de fluconazol evidenciado a partir del 2014 se relaciona con el ajuste de protocolo de profilaxis con fluconazol para pacientes hematológicos para inicio de quimioterapia. Además, el consumo de voriconazol también pudo haberse incrementado por un brote de aspergilosis que tuvo como posible causa la realización de cambios en la infraestructura de salas de medicina interna y oncología.

Otras explicaciones potenciales a las diferencias entre éste trabajo con los reportes internacionales de consumo de antifúngicos podrían estar dadas gracias a una baja documentación o sospecha de candidiasis invasiva (porque hay baja incidencia o porque la búsqueda de la misma no es exhaustiva). Adicionalmente, se desconoce si los pacientes en quienes se documentó candidemia recibieron tratamiento y/o la duración del mismo lo cual

podría haber afectado el consumo de antifúngicos. También se plantea que otros estudios podrían evaluar la adherencia intrahospitalaria por servicios a las indicaciones de tratamiento empírico, preventivo, profiláctico y/o dirigido ya que, en caso de no estarse siguiendo las guías de recomendaciones tanto nacionales como internacionales para inicio de antifúngicos, el consumo de antifúngicos también será menor.

Otro factor a tener en cuenta, es que el costo derivado de medicamentos como el voriconazol o las equinocandinas podría haber limitado su consumo, máxime que la institución se ve afectada directamente, como otras, por la crisis económica que afecta al sistema de salud.

Los picos en los consumos de antifúngicos pudieron deberse a pacientes específicos, con factores de riesgo o datos microbiológicos que indujeron la utilización del fármaco. Este aspecto podría ser objeto de otra investigación.

Correlación entre aislamientos de *Candida spp* y consumo de antifúngicos.

Debe mencionarse que la bibliografía disponible para establecer la correlación entre el consumo de antifúngicos y los aislamientos de *Candida spp.* es escasa, lo cual destaca nuevamente la relevancia de este trabajo no solo a nivel local sino internacionalmente.

Hay literatura que reporta una baja resistencia a azoles por parte de *C. parapsilosis* (van Asbeck et al., 2009) y que el fluconazol puede ser mejor que otros antifúngicos en la

terapia dirigida con este germen (Cornely et al., 2012). El conocimiento de parte del clínico de estos datos bibliográficos podría explicar la correlación positiva entre el consumo de fluconazol intravenoso y los aislamientos de *C. parapsilosis* sensibles a fluconazol en Cuidados Intermedios.

Por otra parte, hay reportes bibliográficos en cuanto a los errores asociados a la administración de fármacos enteralmente (Emami, Hamishehkar, Mahmoodpoor, Mashayekhi, & Asgharian, 2012). Adicionalmente, existen recomendaciones sobre no utilizar las sondas de nutrición enteral para administración de medicamentos (Blumenstein, Shastri, & Stein, 2014), también hay datos de alteraciones en la farmacocinética del fluconazol tras la administración enteral (Rajagopalan et al., 2003) y muchas variables a considerar en la utilización de ésta vía (pH, perfusión, motilidad, entre otras) (Papadopoulos & Smithburger, 2010). Lo anterior podría haber llevado al hallazgo de la correlación negativa entre los aislamientos de *C. parapsilosis* y el consumo de fluconazol oral en UCI ya que los pacientes que allí se encuentran tiene alta probabilidad de estar bajo soporte ventilatorio invasivo y requiere sondas para abordar la vía enteral.

En cuanto a la ausencia de correlación entre el consumo de antifúngicos (fluconazol intravenoso, fluconazol oral y caspofungina) y la proporción de aislamientos de *C. albicans* y de las especies no *C. albicans*, podría mencionarse como derivado del bajo consumo de los mismos antifúngicos reportado en este trabajo y que fue consistente para todos los servicios. El único servicio en el que notoriamente fue mayor el consumo de fluconazol

oral fue en Oncología, pero allí los aislamientos fueron pocos lo cual pudo haber influido en la ausencia de correlación.

Se resalta también que este trabajo permitió observar que una mayor proporción de las especies no *C. albicans* también puede aparecer aún en presencia de bajo consumo de antifúngicos sugiriendo la posibilidad de que existen otros factores contribuyentes como transmisión cruzada o alteraciones en el microbioma.

La ausencia de correlación es un hallazgo sumamente relevante, ya que constituye una base sólida sobre la que un programa de vigilancia de antifúngicos justifique la revisión post prescripción de un antifúngico y retroalimentación en el personal de salud, implemente guías de tratamiento y genere educación médica continuada buscando evitar que el consumo de antifúngicos genere cambios en la epidemiología de *Candida spp.* de la institución y buscando mantener la efectividad de los medicamentos usados actualmente (Urbancic, Thursky, Kong, Johnson, & Slavin, 2018).

FORTALEZAS

El presente trabajo tiene varias fortalezas:

1. Es el primer estudio a nivel local y nacional que describe la epidemiología de los aislamientos de *Candida spp.* tanto en servicios UCI como en otras salas de hospitalización durante un período mayor a una década.
2. Abre la posibilidad de nuevas investigaciones mediante las cuales se puedan encontrar respuestas que generen impactos positivos en la morbilidad tanto de pacientes críticos en UCI como de diferentes salas de hospitalización.
3. Soporta la implementación de guías de tratamiento empírico para pacientes con candidemia o factores de riesgo para la misma que están acordes a guías internacionales en las que se recomiendan las equinocandinas como primera opción.
4. Es el primer paso para iniciar un programa de vigilancia de consumo de antifúngicos que permita impactar de manera positiva en el control de la resistencia antifúngica evitando la necesidad de utilizar medicamentos de mayor costo.

LIMITACIONES

El presente trabajo tiene varias limitaciones:

1. Debido a cambios en el recurso humano disponible en las oficinas de Estadística, Epidemiología y en el Laboratorio de Microbiología de la institución, no fue posible establecer la incidencia de candidemia en los diferentes servicios. Esto a su vez impidió buscar asociaciones entre cambios en la incidencia de candidemia y consumo de antifúngicos.
2. Para los aislamientos procedentes de salas de ginecología, no pudo identificarse cuáles venían de la sala de Alto Riesgo Obstétrico en donde se hospitalizan pacientes en estado grávido críticamente enfermas con catéteres venosos centrales, líneas arteriales, intubación orotraqueal, ventilación mecánica invasiva, condición clínica crítica, entre otros factores exposicionales que podrían afectar la epidemiología de los aislamientos.
3. Hubo aislamientos que no tuvieron dato de MIC para caspofungina y voriconazol.

CONCLUSIONES

1. En la institución las especies no *C. albicans* corresponden en los últimos años a la mayoría de los aislamientos.
2. En la institución *C. parapsilosis* es el germen más frecuentemente aislado en sangre siendo el 38% no sensibles a fluconazol y 0% no sensibles a caspofungina.
3. El consumo de antifúngicos de uso sistémico en la institución en general es bajo siendo hemato-oncología el servicio de más alto consumo de fluconazol oral.
4. No hay correlación entre el consumo de fluconazol oral o IV y los aislamientos no sensibles al medicamento en la institución.
5. No hay correlación entre el consumo de caspofungina, fluconazol oral o IV con la proporción de aislamientos *C. albicans* versus no *C. albicans* en la institución.
6. El cambio en la proporción de aislamientos de especies no *C. albicans* puede darse aún en presencia de bajo consumo de antifúngicos.

RECOMENDACIONES

1. En la institución las equinocandinas deben ser la primera opción terapéutica para pacientes a quienes por su condición clínica se les indique tratamiento para candidemia.
2. Por ser *C. parapsilosis* un germen transmitido horizontalmente por las manos de los profesionales de la salud se requiere continuar fortaleciendo las medidas de lavado e higiene de manos principalmente en UCI.
3. Se sugiere dar continuidad al programa de vigilancia de prescripción de antimicrobianos bajo el liderazgo del servicio de infectología lo cual está a favor de prevenir impacto del consumo de antifúngicos en la epidemiología de *Candida spp.*
4. Se recomienda realizar otros trabajos de investigación que permitan evaluar la incidencia y prevalencia de candidiasis invasiva, la idoneidad en el tratamiento empleado o si se inició y los desenlaces como mortalidad, estancia intrahospitalaria y costos derivados.
5. Se recomienda homogeneizar la rotulación (nombre del servicio, tipo de secreción) de las diferentes muestras para facilitar el procesamiento de la información en futuras investigaciones.

ANEXOS

ANEXO A. Autorización del comité de bioética



UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
COMITÉ DE BIOÉTICA
NOTIFICACIÓN DE APROBACIÓN

Código: CBE-SYR-162016



Página 1 de 1

Pereira, 30 de abril de 2018

Señor(a)
Investigador Principal

Referencia: proyecto "ASOCIACIÓN ENTRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LOS AISLAMIENTOS DE CANDIDA SPP Y EL CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL EJE CAFETERO EN UN PERÍODO DE 11 AÑOS".

El Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, ubicado en el edificio 1, oficina 1ª-404 en la carrera 27 #10-02 del barrio Los Álamos de Pereira, con teléfono (6) 3137114, en reunión ordinaria efectuada el día de hoy, según acta No. 52, punto 3.1, número 3.1.14, ha aprobado el proyecto "**ASOCIACIÓN ENTRE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LOS AISLAMIENTOS DE CANDIDA SPP Y EL CONSUMO DE ANTIFÚNGICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN EL EJE CAFETERO EN UN PERÍODO DE 11 AÑOS**", clasificado como Investigación SIN RIESGO. El CBE-UTP deja constancia de lo siguiente:


- Los autores del proyecto están calificados para ejecutarlo.
- El proyecto posee las condiciones bioéticas y científicas adecuadas, está justificado y carece de riesgo para los seres humanos de los cuales se obtiene información.
- Por ser una Investigación sin riesgo sólo requiere la autorización de la(s) Institución(es) responsable(s) de la custodia de la información requerida en la Investigación.
- Los autores están comprometidos en que cualquier cambio substancial en el proyecto original debe ser reportado al CBE-UTP, tan pronto como sea posible por el Investigador principal, para las consideraciones y pronunciamientos pertinentes.

El CBE-UTP se acoge a las normas y estándares éticos, legales y jurídicos vigentes para la Investigación en seres humanos (resolución 8430 de 1993, resolución 2378 de 2008 y Declaración de Helsinki). El CBE-UTP cuenta con 12 miembros activos y considera quórum a la presencia de la mitad más uno de sus miembros. Se anexa a esta notificación la lista de los asistentes a la reunión en la cual el proyecto fue aprobado, con las respectivas firmas.

Atentamente,

Presidente Comité de Bioética
Universidad Tecnológica de Pereira

ANEXO B. Aprobación del Comité de Investigación de la ESE HUSJ



EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE PEREIRA
DOCENCIA SERVICIO INVESTIGACIÓN

Pereira, junio 28 de 2018

Doctor
Harold Tahir Arboleda Sánchez
Residente Medicina Crítica y Cuidado Intensivo
Universidad Tecnológica de Pereira
ASUNTO: Aval de Investigación.

Cordial saludo.

De acuerdo a reunión ordinaria del Comité de investigación y extensión de la ESE HUSJ, realizado el día 29 de junio de 2018, se revisó la documentación relacionada con el proyecto de investigación titulado "Asociación entre la epidemiología de los aislamientos de *Candida* spp y el consumo de antifúngico en un hospital de tercer nivel en el eje cafetero en un periodo de once años" radicado en esta oficina el 18 de junio de 2018. Una vez hecha la revisión del documento se tienen las siguientes apreciaciones:

Ítem - Observaciones	
Grupo de investigación	No describe grupo de investigación se sugiere unirse al grupo del Hospital Universitario San Jorge.
Planteamiento del problema y justificación	La <i>Candida</i> spp es el principal agente de infecciones fúngicas hospitalarias, mientras la candidemia es una de las principales causas de mortalidad en pacientes críticamente enfermos e inmunosuprimidos. El problema se basa en tres postulados: (1) la epidemiología de la <i>Candida</i> spp es variable, (2) esta variación ocurre al interior de las instituciones y (3) su distribución depende de la prescripción de antifúngicos. Se podrá conocer el impacto local que el uso de antifúngicos tiene sobre la distribución de <i>Candida</i> durante 11 años.
Objetivos e hipótesis	El objetivo general está orientado a determinar la epidemiología de los aislamientos de <i>Candida</i> spp y el consumo entre antifúngico de tercer nivel en el eje cafetero en un periodo de once años.
Tipo de estudio y población de estudio	Se describe un estudio retrospectivo, observacional, de series de tiempo; la población de estudio serán los pacientes con criterio de aislamientos de <i>Candida</i> spp.
Definición de variables	Se enumeran las variables que serán recogidas de los aislamientos positivos (unidad de análisis). La descripción presentada mezcla variables del paciente con variables de la institución.
Recolección de datos	Se recolectará la información primaria a partir de la base de datos del laboratorio clínico del hospital, se seleccionarán los pacientes aislados y con resistencia a antifúngico recolectados de la base de datos con el programa WHONET 5.5. Se recolectará la información sobre camas, porcentaje de ocupación y lo días del periodo.
Plan de análisis	El análisis se realizará en tres fases: (1) se realizará una evaluación del consumo de antifúngico, perfil de resistencia de la



EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JORGE PEREIRA
DOCENCIA SERVICIO INVESTIGACIÓN

	candida spp y estimación de DOD, (2) análisis de serie de tiempo con elaboración del gráfico, identificación del modelo y descomposición de la serie, y (3) evaluación de la relación de acuerdo al modelo de función de transferencia.
Aspectos bioéticos	La recolección primaria de datos al interior del HUSJ supone de una investigación sin riesgo, no obstante, este proyecto cuenta con aval de bioética.
Cronograma – Presupuesto	Se describe el cronograma de actividades en un diagrama de Gant; según lo descrito, la recolección de información ya debería haber empezado. El presupuesto describe un costo de \$3M con un rubro del 50% que corresponde a asesores (temático y metodológico), describe que tiene financiado \$450.000=.
Anexos del proyecto	Se anexa: acta de propiedad intelectual en proyectos de investigación, hoja de vida de investigadores (CVLAC), aval comité de ética.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, el comité certifica que considera este proyecto queda **aprobado**.

NOTA: Para la recolección de información, el investigador principal debe acercarse con este oficio a la coordinación del laboratorio y la coordinación de estadística del HUSJ para obtener los archivos necesarios (WHONET y consumo de antifúngicos)

Para constancia se firma el presente certificado,



DIÓMEDES TABIMA GARCÍA
Comité Investigación y Extensión



OSCAR FELIPE SUÁREZ BROCHERO
Epidemiólogo



GERMÁN MORENO.
Epidemiólogo UTP



MAURICIO CARDONA
Subgerente asistencial

Transcriptor: Luisa Fernanda Rivera Jiménez

Con copia: Jefe de Estadística y coordinación de laboratorio clínico (HUSJ).

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-Moreno, C. A., Cortes, J. A., & Denning, D. W. (2018). Burden of Fungal Infections in Colombia. *J Fungi (Basel)*, 4(2). doi:10.3390/jof4020041
- Arendrup, M. C. (2013). Candida and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J*, 60(11), B4698.
- Arendrup, M. C., Dzajic, E., Jensen, R. H., Johansen, H. K., Kjaeldgaard, P., Knudsen, J. D., . . . Schonheyder, H. C. (2013). Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect*, 19(8), E343-353. doi:10.1111/1469-0691.12212
- Awad, L., Tamim, H., Abdallah, D., Salameh, M., Mugharbil, A., Jisr, T., . . . Moghnieh, R. (2018). Correlation between antifungal consumption and the distribution of Candida species in different hospital departments of a Lebanese medical Centre. *BMC Infect Dis*, 18(1), 589. doi:10.1186/s12879-018-3512-z
- Bailly, S., Maubon, D., Fournier, P., Pelloux, H., Schwebel, C., Chapuis, C., . . . Timsit, J. F. (2016). Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of Candida spp. - Trends over 10 years. *J Infect*, 72(1), 103-111. doi:10.1016/j.jinf.2015.09.041
- Bassetti, M., Peghin, M., & Timsit, J. F. (2016). The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother*, 71(suppl 2), ii13-ii22. doi:10.1093/jac/dkw392
- Blumenstein, I., Shastri, Y. M., & Stein, J. (2014). Gastroenteric tube feeding: techniques, problems and solutions. *World J Gastroenterol*, 20(26), 8505-8524. doi:10.3748/wjg.v20.i26.8505
- Catalina de Bedout, B. L. G. (2010). Candida y candidiasis invasora: un reto continuo para su diagnóstico temprano. *Infectio*, 14, S159-S171.
- Chen, T. C., Chen, Y. H., Chen, Y. C., & Lu, P. L. (2012). Fluconazole exposure rather than clonal spreading is correlated with the emergence of Candida glabrata with cross-resistance to triazole antifungal agents. *Kaohsiung J Med Sci*, 28(6), 306-315. doi:10.1016/j.kjms.2011.11.011
- Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J., Lortholary, O., . . . Ullmann, A. J. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 7, 19-37. doi:10.1111/1469-0691.12039
- Cortes, J. A., Jaimes, J. A., & Leal, A. L. (2013). [Incidence and prevalence of candidemia in critically ill patients in Colombia]. *Rev Chilena Infectol*, 30(6), 599-604. doi:10.4067/s0716-10182013000600004
- Cortes, J. A., Reyes, P., Gomez, C., Buitrago, G., & Leal, A. L. (2011). Fungal bloodstream infections in tertiary care hospitals in Colombia. *Rev Iberoam Micol*, 28(2), 74-78. doi:10.1016/j.riam.2010.12.002
- Cuenca-Estrella, M., Verweij, P. E., Arendrup, M. C., Arkan-Akdagli, S., Bille, J., Donnelly, J. P., . . . Ullmann, A. J. (2012). ESCMID* guideline for the diagnosis

- and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 7, 9-18. doi:10.1111/1469-0691.12038
- Emami, S., Hamishehkar, H., Mahmoodpoor, A., Mashayekhi, S., & Asgharian, P. (2012). Errors of oral medication administration in a patient with enteral feeding tube. *Journal of research in pharmacy practice*, 1(1), 37-40. doi:10.4103/2279-042X.99677
- Fadda, M. E., Podda, G. S., Pisano, M. B., Deplano, M., & Cosentino, S. (2008). Prevalence of Candida species in different hospital wards and their susceptibility to antifungal agents: results of a three year survey. *J Prev Med Hyg*, 49(2), 69-74.
- Fondevilla, E., Grau, S., Mojal, S., Palomar, M., Matas, L., & Gudiol, F. (2016). Consumption of systemic antifungal agents among acute care hospitals in Catalonia (Spain), 2008-2013. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 14(1), 137-144. doi:10.1586/14787210.2016.1096776
- Garnacho-Montero, J., Diaz-Martin, A., Ruiz-Perez De Piappon, M., & Garcia-Cabrera, E. (2012). [Invasive fungal infection in critically ill patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30(6), 338-343. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.011
- GERMEN, G. (2017). Análisis de la distribución de especies del género Candida y su sensibilidad a los antifúngicos, en hemocultivos provenientes de pacientes atendidos en instituciones del Departamento de Antioquia, Grupo GERMEN, años 2012 - 2016., 1(1), 18 - 20.
- Gow, N. A., van de Veerdonk, F. L., Brown, A. J., & Netea, M. G. (2011). Candida albicans morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol*, 10(2), 112-122. doi:10.1038/nrmicro2711
- Grau, S., Bou, G., Fondevilla, E., Nicolas, J., Rodriguez-Maresca, M., & Martinez-Martinez, L. (2013). How to measure and monitor antimicrobial consumption and resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 31 Suppl 4, 16-24. doi:10.1016/s0213-005x(13)70128-9
- Guinea, J. (2014). Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*, 20 Suppl 6, 5-10. doi:10.1111/1469-0691.12539
- José M. Oñate, P. R., Christian Pallares, Carlos H. Saavedra, Ernesto Martínez, Wilfrido Coronell, Eduardo López, Indira Berrio, Carlos A. Álvarez-Moreno, Gustavo E. Roncancio, Janier Segura, Juan D. Vélez, Jorge A. Cortes, Claudia M. Parra-Giraldo, Jorge E. Álvarez, Andrés F. Romero, Iván Zuluaga, Germán Camacho. (2019). Colombian consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of Candida spp. disease in children and adults. *Infectio*, 23(3), 271-304. doi:10.22354/in.v23i3.792
- Kullberg, B. J., & Arendrup, M. C. (2015). Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*, 373(15), 1445-1456. doi:10.1056/NEJMra1315399
- Lortholary, O., Desnos-Ollivier, M., Sitbon, K., Fontanet, A., Bretagne, S., & Dromer, F. (2011). Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(2), 532-538. doi:10.1128/aac.01128-10

- Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 119-128. doi:10.4161/viru.22913
- Mencarini, J., Mantengoli, E., Tofani, L., Riccobono, E., Fornaini, R., Bartalesi, F., . . . Bartoloni, A. (2018). Evaluation of candidemia and antifungal consumption in a large tertiary care Italian hospital over a 12-year period. *Infection*, 46(4), 469-476. doi:10.1007/s15010-018-1139-z
- Motoa, G., Munoz, J. S., Onate, J., Pallares, C. J., Hernandez, C., & Villegas, M. V. (2017). Epidemiology of *Candida* isolates from Intensive Care Units in Colombia from 2010 to 2013. *Rev Iberoam Micol*, 34(1), 17-22. doi:10.1016/j.riam.2016.02.006
- Netea, M. G., Joosten, L. A., van der Meer, J. W., Kullberg, B. J., & van de Veerdonk, F. L. (2015). Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol*, 15(10), 630-642. doi:10.1038/nri3897
- Olaechea-Astigarraga, P. M., Alvarez-Lerma, F., Palomar-Martinez, M., Insausti-Ordenana, J., Lopez-Pueyo, M. J., Seijas-Betolaza, I., . . . Gracia-Arnillas, M. P. (2012). [Trends in systemic antifungal use in critically ill patients. Multicenter observational study, 2006-2010]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30(8), 435-440. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.006
- Papadopoulos, J., & Smithburger, P. L. (2010). Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med*, 38(6 Suppl), S126-135. doi:10.1097/CCM.0b013e3181de0acf
- Peman, J., Canton, E., Quindos, G., Eraso, E., Alcoba, J., Guinea, J., . . . Yague, G. (2012). Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *J Antimicrob Chemother*, 67(5), 1181-1187. doi:10.1093/jac/dks019
- Pfaller, M. A. (2012). Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med*, 125(1 Suppl), S3-13. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.001
- Rajagopalan, P., Pelz, R. K., Lipsett, P. A., Swoboda, S. M., Rinaldi, M. G., & Hendrix, C. W. (2003). Enteral fluconazole population pharmacokinetics in patients in the surgical intensive care unit. *Pharmacotherapy*, 23(5), 592-602.
- Sasso, M., Roger, C., Sasso, M., Poujol, H., Barbar, S., Lefrant, J. Y., & Lachaud, L. (2017). Changes in the distribution of colonising and infecting *Candida* spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study. *Mycoses*, 2017;1-11. doi:10.1111/myc.12661
- Schmalreck, A. F., Willinger, B., Haase, G., Blum, G., Lass-Florl, C., Fegeler, W., & Becker, K. (2012). Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses*, 55(3), e124-137. doi:10.1111/j.1439-0507.2011.02165.x
- Tascini, C., Menichetti, F., Merelli, M., Farese, A., Sozio, E., Scarparo, C., . . . Bassetti, M. (2015). Variable incidence of candidemia in patients admitted to ICUs or medical wards of large tertiary-care Italian hospitals. *Clin Microbiol Infect*, 21(9), e71-72. doi:10.1016/j.cmi.2015.05.019

- Trofa, D., Gácsér, A., & Nosanchuk, J. D. (2008). *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 21(4), 606-625.
doi:10.1128/CMR.00013-08
- Urbancic, K. F., Thursky, K., Kong, D. C. M., Johnson, P. D. R., & Slavin, M. A. (2018). Antifungal stewardship: developments in the field. *Curr Opin Infect Dis*, 31(6), 490-498. doi:10.1097/qco.0000000000000497
- Van Asbeck, E. C., Clemons, K. V., & Stevens, D. A. (2009). *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit Rev Microbiol*, 35(4), 283-309.
doi:10.3109/10408410903213393
- Villalobos-Vindas, J. M., Castro-Cordero, José Antonio, Avilés-Montoya, Álvaro, Peláez-Gil, María Claudia, Somogyi-Pérez, Teresita, Sandoval-Carpio, Lilliana. (2016). Epidemiología de la candidemia en el Hospital México. *Acta Médica Costarricense*, 58(1), 15-21.

Vita

Harold Tahir Arboleda Sánchez, nació en Guadalajara de Buga, Valle del Cauca, Colombia, el 25 de Julio de 1987. Es hijo natural de Daniel Arboleda y Carmenza Sánchez e hijo adoptivo de Orlando Benachi y Nohemi Escobar.

Terminó sus estudios de básica secundaria en el colegio Alfonso Zawadzky y sus estudios profesionales en la Universidad del Valle obteniendo el título de Médico y Cirujano en 2013. Entre sus logros se destaca haber sido mejor ICFES de municipio en 2004 y pertenecer al grupo de mejor ECAES a nivel nacional en 2013.

En enero de 2016 contrajo nupcias con Diana Marcela González Castro, ingresó a la Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo y durante su último año de postgrado se desempeña como jefe de residentes y representante estudiantil ante el Comité Curricular.

Contacto: harboleda1987@gmail.com